FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

N° 759

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges DELPRE
Né le 27 Juillet 1938, à Paris-14

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 1967

UNE ASSOCIATION D'ULCERE GASTRO-DUODENAL DE LITHIASE DU PANCREAS ET D'ADENOMES DES PARATHYROIDES

*

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. CAROLI, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0042

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges DELPRE

Né le 27 Juillet 1938, à Paris-14

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 1967

UNE ASSOCIATION D'ULCERE GASTRO-DUODENAL DE LITHIASE DU PANCREAS ET D'ADENOMES DES PARATHYROIDES

✳

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. CAROLI, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)

	MM.
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique	Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais) ..	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut) ..	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ..	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	Cauchoix (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis).	Duperrat (F.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— chir. et gynéc. (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne)	Delay (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ...	Debray (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

	MM.
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— néphrologique (Necker)	Hamburger (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) .	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin).	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie (Trousseau) .	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Brouet (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— rhumatol. (Lariboisière)	Sèze (S. de)
— stomatol. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique (Widal) .	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin) ..	Aboulker (P.)
— urologique (Necker) ..	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) .	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.)
	Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses ...	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).	
Néphrologie	Richet (G.)
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique ..	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Biochimie médicale	Cartier (P.)
	Gonnard (P.)
	Nordmann (J.)
Biologie médicale	Hartmann (L.)
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale	Coursaget (J.)
	Gremy (F.)
Physiologie	Girard (Fr.)
Stomatologie	Chaput (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. Haudduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... Moricard (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... Schwartz (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Laurent (H.), Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlles Durosoy (M.-F.), Roberge (D.), Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MA SŒUR

En témoignage de ma reconnaissance et de toute mon affection.

A Monsieur le Professeur Jacques CAROLI

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé Marcel CACHIN

Qui nous a proposé le sujet de cette thèse ; nous a accueilli dans son service ; nous a constamment témoigné sa bienveillance. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre attachement fidèle.

Au Professeur J.-P. CALVET

Au Docteur Ph. BORDIER

Qu'ils reçoivent ici nos remerciements pour les conseils, dont ils ont bien voulu nous entourer.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur J. HEPP

Monsieur le Professeur M. LELONG

Monsieur le Professeur M. MERCADIER

Monsieur le Professeur S. BONFILS

Qu'ils soient assurés de notre reconnaissance pour les enseignements reçus, et de notre profond respect.

Au Professeur Pierre DELINOTTE

Son souvenir demeure toujours présent.

Au Docteur GURLY, son assistant

Aux Professeurs Jacques FORESTIER, Louis AUQUIER, et au Docteur CERTONCINY

qui nous ont toujours conseillé.

Au Professeur Michel RIBIERE

Qu'il trouve ici nos sentiments de gratitude.

A MES AMIS

A MON COLLÈGUE, non moins ami, G. SADOUL

I

HISTORIQUE
INTRODUCTION

HISTORIQUE ET INTRODUCTION

La maladie de Von Recklinghausen, ne doit à son auteur, que son nom, et elle mériterait tout autant de Paget ou de Nelaton, qui le précédèrent. Son entité ne vint, que bien après.

Le premier travail de Recklinghausen, date de 1891.

Il publie un court volume, qu'il consacre en partie à *l'ostéite fibreuse ou déformante.* Il y rapporte :

— 4 cas, concernant des maladies de Paget ;
— un 5e cas, est « une ostéite déformante étendue, avec tumeurs et kystes » ;
— le 6e cas, celui d' « une ostéite déformante étendue, avec tumeurs ».

Recklinghausen ne distingue pas de limites, entre ces différents cas.

Ultérieurement, il exposera ainsi sa conception.

Il existe *une maladie rachitique-malacique.*

La maladie qui héritera de son nom, n'en constitue *qu'une variété,* qu'il dénomme *la maladie métaplastique :* c'est *l'ostéite fibreuse de Recklinghausen.*

Et il fait de l'ostéite déformante de Paget, qu'il appelle *maladie hyperostotique métaplastique,* une autre variété, de la même maladie.

En France, cette ostéopathie attira peu l'attention, jusqu'en 1923,

où Leri fait une mise au point à la Société Médicale des Hôpitaux, sur la maladie osseuse fibro-kystique de Recklinghausen, et il en donne une description d'ensemble.

Ainsi, cette maladie n'apparaît alors, que comme une curiosité anatomique, définie sur des signes osseux, méconnaissant tout à la fois son caractère évolutif, son pronostic ; sa physiopathologie.

Cette responsabilité parathyroidienne, va cependant bientot s'affirmer.

Aux anatomistes d'abord, de découvrir l'existence des glandes parathyroïdiennes.

— Entrevues par Remak (1858), puis par Virchow (1863),
— elles acquièrent le nom de *glandulae parathyreoideae,* grâce aux travaux du Suédois Sandström, en 1880 à Stockholm.

Dès lors, les recherches physiologiques prennent le pas,

— d'abord avec Gley, en 1891 (notons-le, l'année même de la description de Recklinghausen), qui distingue les accidents convulsifs de la parathyroïdectomie, et ceux d'une thyroïdectomie.

— Les travaux de Erdheim en 1906, établissent l'existence de rapports entre les parathyroïdes, et le métabolisme calcique, ainsi les altérations dentaires, chez le rat parathyroïdectomisé.

Mais déjà, en 1904, Askanazy, à l'autopsie d'un sujet atteint de la maladie de Von Recklinghausen, découvre une tumeur d'origine parathyroïdienne.

Cependant, le tournant décisif, date de 1926 : *celui de la parathyroïdectomie curative de Mandl,* soit 35 ans après la publication de Von Recklinghausen.

En juin 1929, est pratiquée en France, la première adénomectomie parathyroïdienne. Elle est relatée le 21 novembre 1930, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par Lièvre, en collaboration avec André Léri, F. Layani, et Jean Weill.

— Il s'agissait de lésions extrêmement étendues, arrivées après 4 ans d'évolution, à un état d'extraordinaire gravité.

— Cette ablation fut suivie d'une réparation osseuse, d'une suppression de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie, et d'une reprise de l'état général.

Telle devient en 1929, cette maladie de Von Recklinghausen, qui se définit encore *sur des critères osseux,* mais aussi *sur la possibilité d'une guérison, après exérèse de l'adénome responsable.*

En 1931, le cadre étroit d'une affection osseuse, éclate sous la pression de J.A. Lièvre, dans sa thèse de Doctorat en Médecine.

Il écrit :

« *La lithiase rénale,* est presque constante aux autopsies d'ostéose parathyroïdienne. Elle est extrêmement fréquente aussi, lorsqu'on la recherche cliniquement...

« Les signes d'*insuffisance rénale,* sont assez fréquents, et peuvent entraîner la mort...

« Particulièrement intéressantes, sont la *polyurie,* et la *polydipsie.*

« L'asthénie, atteint parfois, un degré extrême. »

Sont mentionnés enfin, la possibilité de signes nerveux, de signes cardiaques (tachycardie - palpitations) ; de calcifications métastatiques, *et de signes digestifs.* Ces signes digestifs « ne sont pas très caractéristiques, mais l'anorexie et la constipation, constituent de véritables complications sur l'état général ; les crises gastriques, où dominent les vomissements, ont une valeur diagnostique non négligeable. »

Avec trois ans de retard, les Américains vont démembrer a leur tour, la maladie de Von Recklinghausen.

En effet, jusqu'en 1934, l'affection est seulement reconnue sous sa forme osseuse.

En 1934, Albright et Coll., montrent la fréquence des manifestations rénales, qui peuvent :

— soit être au premier plan, laissant loin derrière elles, quelques discrètes manifestations osseuses ;
— soit constituer à elles seules, la maladie clinique ;
— soit bouleverser les signes humoraux traditionnels.

On sait maintenant, que les signes rénaux sont à peu près constants dans l'hyperparathyroïdie.

— Au minimum, c'est une polyurie, souvent importante, due à l'hypertonie d'un liquide tubulaire, surchargé en sels phosphocalciques.
— Parfois au premier plan, cette polyurie, associée à une polydipsie, en impose pour un diabète insipide.
— A un degré de plus, il se produit une précipitation calcique dans les voies urinaires, ce qui entraîne une néphrocalcinose, et une lithiase multiple et récidivante.
— Avec la surinfection quasi-inévitable, c'est au bout d'un délai variable, une insuffisance rénale, qui menace d'acquérir une autonomie évolutive, et constitue alors la façon habituelle de mourir de ces malades.
— Ces faits d'insuffisance rénale, secondaire à l'hyperparathyroïdisme, sont maintenant bien connus. Dans bon nombre de cas, ils paraissent donc isolés, et certaines statistiques américaines font état de 50 % de formes rénales pures.

Egalement, en 1934, Gutman, Swenson, et Parsons, dans le journal de l'American Medical Association, attiraient l'attention *sur les troubles digestifs,* en insistant sur la fréquence des troubles gastro-intestinaux, chez des sujets atteints d'adénome parathyroïdien.

La Mayo Clinic, aux Etats-Unis, n'adopta les préceptes d'Albright, que vers 1943 .

— Avant cette date, 16 diagnostics furent faits, en 15 ans. Tous les malades, à l'exception de 3 d'entre eux, présentaient une atteinte osseuse.
— Après 1943, plus de 360 cas ont été découverts ; la grande majorité de ces malades, était indemne de lésions osseuses.

Donc, les signes osseux, tout comme les signes rénaux, ne sont pas tout. Ils doivent être compris, comme autant de complications, et le diagnostic précoce de la maladie, doit aussi bien être évoqué :

DEVANT les seules modifications biologiques : hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie ;

DEVANT une disparition de la lamina dura ;

DEVANT une polyurie, une asthénie ;

Tout comme devant des manifestations digestives isolées, dont on peut ainsi retracer l'historique :

En matière d'ulcères, d'abord.

En 1946, Rogers de la clinique Mayo, publia 2 observations, où l'hyperparathyroïdisme fut reconnu seulement à l'autopsie.

— Il s'était agi, *dans les 2 cas, d'ulcères duodénaux,* mais la symptomatologie de ces ulcères duodénaux, dépassait le cadre des douleurs, puisqu'il existait des vomissements, des troubles de l'état général, avec asthénie et prostration.

— Bien plus, les *symptômes se majoraient sous l'influence de la thérapeutique,* qui comportait des sels de calcium.

— La mort devait survenir par insuffisance rénale, l'hyperparathyroïdisme restant méconnu ; d'autant qu'il n'existait aucun signe de la série osseuse.

  • Dans le premier cas, l'histologie affirmait un adénome parathyroïdien à cellules principales ; retrouvait également des calcifications métastatiques des reins, des poumons, et des petites artères.

  • Dans le second cas, une hyperplasie diffuse à cellules claires, s'accompagnait de calcifications métastatiques.

— *Les deux fois,* la prostration, l'asthénie, tout comme les calcifications viscérales, affirmaient rétrospectivement l'existence de lésions parathyroïdiennes secrétantes.

— *Quant aux ulcères digestifs,* ils n'étaient vraisemblablement pas une coïncidence, vu leur évolution si particulière.

Des faits analogues, allaient d'ailleurs le confirmer.

— Un an après, Rogers dans un travail associant Keating, Morlok, et Parker,

  • d'une part, rapporte un nouveau cas d'hyperparathyroïdisme, avec ulcère duodénal ;

  • d'autre part, étudie des cas antérieurs d'hyperplasie primitive type Albright, observés à la clinique Mayo. Sur quatre cas, trois comportaient des ulcères duodénaux.

— Les auteurs font alors la revue de vingt-quatre cas d'hyperplasie connue dans la littérature, ce qui donne :

  • 20 % de cas comportant un ulcère certain ;

  • 25 % de cas présentant des troubles digestifs, rendant l'ulcère probable.

Depuis, ulcère de l'estomac et ulcère du duodénum, furent fréquemment mentionnés. Nous y reviendrons.

Quant aux pancréatites,

leur réalité a été notée pour la première fois, en 1923, par *Dawson et Struthers,* qui ont constaté un adénome parathyroïdien, à l'autopsie d'un homme de 49 ans, atteint de *lithiase pancréatique,* et présentant des calcifications dans divers parenchymes.

Quant aux observations de *Mac-Mahon,* en 1934, puis de *Arnold* en 1940, elles correspondent à des *pancréatites non calcifiantes.*

Toujours, en 1940, *Smith et Cook* publient l'observation d'une femme de 44 ans, qui souffrait de douleurs abdominales ; chez qui, ils avaient

noté une calcémie des plus élevée ; et à l'autopsie, un adénome parathyroïdien, une ostéite fibreuse, une pancréatite nécrotique ; enfin, une *lithiase wirsungienne*, ainsi qu'une néphrocalcinose.

Puis en 1947, *Rogers et collaborateurs*, publient le cas d'un homme de 68 ans, dont l'hyperparathyroïdie, avait été méconnue de son vivant. Les découvertes d'autopsie, furent les suivantes : hyperplasie, diffuse, de toutes les quatre glandes ; *ulcères duodénal*, et *jéjunal cicatrisés*, néphrocalcinose, ostéite fibreuse ; et dans le *pancréas, des dépôts de sels calciques affectant la forme d'une mûre*, variant entre 0,4 et 2 centimètres de diamètre, obstruant des canaux dilatés *avec en plus, des dépôts calciques microscopiques*, dans tout le parenchyme de la glande.

Cliniquement, ce malade s'était plaint de crises intermittentes, de douleurs épigastriques intenses, pendant 3 ans.

La même année, 1947, *Martin et Canseco*, ont observé un homme de 56 ans, avec une steatorrhée d'origine pancréatique, chez qui les tests biologiques suggérèrent un hyperparathyroïdisme, ultérieurement confirmé à l'autopsie.

Il existait *des calculs du pancréas*, faits de carbonate de calcium. L'un d'entre eux, avait obstrué *le canal de Wirsung*.

En 1954, *Hellstromm*, a retrouvé à l'autopsie d'un malade porteur d'une hyperplasie parathyroïdienne, *des calcifications pancréatiques*.

En 1956, Bogdonof et collaborateurs, étudient 27 cas d'hyperparathyroïdie. Ils décrivent *la pancréatite comme une complication post-opératoire possible*, après extirpation de l'adénome responsable. En réalité, il y a lieu de penser que *la lésion pancréatique était antérieure* à l'intervention, puisque dans l'observation en question, il existait des antécédents de douleurs épigastriques intermittentes avec vomissements.

Nous reprendrons ultérieurement ce problème des pancréatites post-opératoires.

1957 est l'année décisive :

— Non par les deux cas de lithiase pancréatique avec hyperparathyroïdie de *Rienhoff, cités par Coffey ;*

— Mais par les travaux de *Cope et collaborateurs.*

- En effet, en 1957, Cope, Culver, Mixter, et Nardi, émettent les premiers, *l'hypothèse d'une relation étiologique entre ces deux affections.* Ils se basent sur deux observations personnelles. La première des deux observations, concernait une pancréatite, dont *les calculs* ont été retrouvés à l'autopsie. Elle illustrait précisément la possibilité de *pancréatite aiguë post-opératoire*, dont devait décéder le malade, et nous reverrons plus loin cette observation.

  Ces auteurs font ainsi, *de la pancréatite, « une clé du diagnostic de l'hyperparathyroïdie »*. C'est là, à notre sens, une donnée fondamentale : la recherche systématique d'un hyperparathyroïdisme, en présence d'une lithiase de pancréas.

- Une troisième observation complexe, est discutée, toujours en 1957. *Le pancréas* présentait des zones de nécrose graisseuse, des foyers hémorragiques, et des calcifications. Il coexistait une goutte, mais surtout un *ulcère duodénal.*

Il nous a été donné dans le Service de Monsieur Cachin, de suivre un malade atteint de pancréatite calcifiante. Un ulcère, avait précédé de quelques années, cette pancréatite.

Nous pensons que la précession d'un ulcère, chez un malade, que l'on voit pour la première fois au stade de pancréatite calcifiante, offre « une seconde clé » au diagnostic d'hyperparathyroïdisme.

Notre plan d'étude, sera le suivant :

Rapporter l'observation de notre malade.

La confronter à quelques observations privilégiées, dont certaines ont pu associer ulcères et pancréatites.

Puis, *poursuivre* par une revue exaustive des auteurs, qui ont cherché à déterminer *l'incidence :* ulcère-pancréatite dans l'hyperparathyroïdisme, *et leurs traits particuliers.*

Ainsi, tenter de *définir, dans le cadre de l'hyperparathyroïdie ; mais aussi, en dehors de tout hyperparathyroïdisme :*

— les lithiases du pancréas, par rapport aux pancréatites non calcifiantes : et,

— les lithiases du pancréas, enrichies de la présence d'un ulcus gastro-duodénal.

Faire une part, à quelques-unes des multiples données précédant, accompagnant, dépassant : *l'acte opératoire.*

S'efforcer de *conclure.*

Nous pourrions donc maintenant tourner la page.

et commencer a relater l'histoire de M. Louis Quer., aux antécédents de communication inter-auriculaire, et de lipomatose, sans intérêt ;

Mais avant, encore deux points :

Le premier point concerne *la terminologie* à employer.

— Lièvre crée en 1931, le terme d'ostéose parathyroïdienne, qui remplace avantageusement le terme « d'ostéite fibro-kystique », qui on l'a vu, « consacrait l'erreur de faire des déformations osseuses et des kystes osseux, des éléments essentiels de la maladie ».

— En fait, le terme le plus souvent rencontré, est maintenant celui d'*hyperparathyroïdisme,* selon le mot créé par les Américains Barr et Bulger (1929). Ce terme prévaut dans la littérature anglo-saxonne. Tout à fait valable, il suffit seulement de lui ajouter l'épithète de *Primitif,* car il faut distinguer hyperparathyroïdismes Primitif et Secondaire.

Le second point concerne *le substrat anatomique.* Quatre types peuvent être distingués :

— *l'adénome,* simple, double, ou multiple, à côté duquel, il persiste du tissu parathyroïdien normal ;
— *le carcinome,* bien plus rarement rencontré ;
— *l'hyperplasie primitive, à cellules claires,* ou *hyperplasie-hypertrophie,* décrite par Albright, que caractériserait cliniquement, seulement une particulière fréquence ou prédominance des signes rénaux ;
— *l'hyperplasie secondaire,* enfin, où l'hyperplasie est toujours beaucoup moindre, que dans la forme précédente.

Rappellons ce que disait déjà Lièvre, en 1931, lorsqu'il envisageait l'étiologie parathyroïdienne de l'ostéose : « tumeurs multiples, peut-être hyperplasie pseudo-tumorale, mais plus probablement adénomes multiples, comme il est habituel d'en observer au niveau des autres glandes à secrétion interne ».

II

OBSERVATION INEDITE

Le 13 octobre 1966, était hospitalisé dans le Service de Monsieur Cachin, un homme de 56 ans, amoindri, en proie à une asthénie intense.

Ce malade, Monsieur Louis Quer., se présentait avec une symptomatologie douloureuse. Elle n'était pas nouvelle. Mais elle s'était modifiée, et enrichie de faits nouveaux, depuis :

1961, DATE OU CE MALADE DEVAIT COMMENCER A SOUFFRIR DE CRAMPES ÉPIGASTRIQUES.

Crampes épigastriques, bien banales en apparence, puisque post-prandiales, calmées par l'alimentation,

toutefois sans périodicité nette, ce qui explique peut-être qu'il faille attendre :

1964, POUR QUE SOIENT PRATIQUÉS, COUP SUR COUP, DEUX TRANSITS GASTRODUODÉNAUX, LE 27 JANVIER 1964, ET LE 22 FÉVRIER 1964.

Ils affirment la constance *d'une niche* (fig. 1).

Ils ouvrent une discussion, quant au siège de cette niche :

— « centro-bulbaire », pour les radiologues, qui voient alors le malade :

— ou siégeant sur la petite courbure pré-pylorique, avec grosse encoche de la grande courbure.

Mais en pratique, la découverte de cet ulcère, entraîne la mise en œuvre d'un traitement, à base d'oxyferriscorbone, d'antipeptiques, d'anticholinergiques, et de gels d'alumine.

Toutefois, fin 1963 - début 1964, on avait méconnu un aspect nouveau de la symptomatologie, chez ce malade, qui pouvait déjà signaler *des douleurs de l'hypochondre gauche*, avec projection dorsale, accompagnées de *vomissements*. Ces données sont retrouvées rétrospectivement.

Quoi qu'il en soit, au bout de quelques jours de traitement, le malade ne vomissait plus, ne souffrait plus.

On renouvelle des contrôles radiographiques :

— En avril 1964 : persistance des images ulcéreuses.

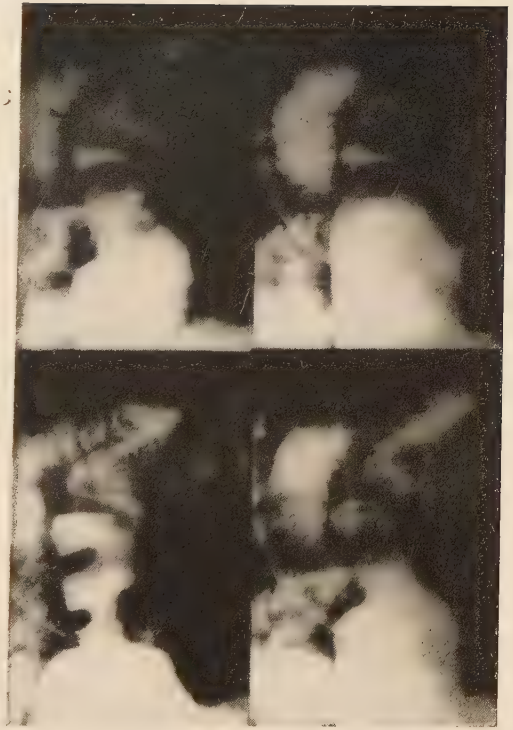
— En juin 1964 : importances déformations, mais l'ulcère lui-même, n'est plus directement visible, et ne le sera plus (fig. 2).

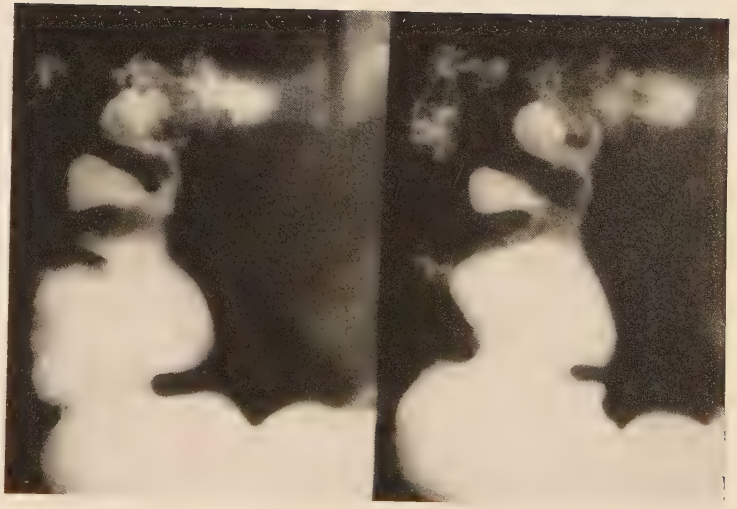
1965,

le malade continue de se soigner. Il ne souffre pas.

Un contrôle est pratiqué en juin 1965.

— Il reconnaît les déformations de l'ulcère ancien.





— Il méconnaît l'apparition, pour la première fois, de *petites calcifications pancréatiques,* qu'il est évidemment facile de retrouver a posteriori.

1966, ET PLUS PRÉCISÉMENT EN JUIN 1966, ALORS QU'IL CONTINUE DE SE TRAITER, CE MALADE SOUFFRE A NOUVEAU.

Certes il s'agit *encore de crampes épigastriques ;* d'intensité modérée, que le repas de midi, calme parfois.

Mais elles ne connaissent plus d'horaire fixe ; peuvent être nocturnes, et le type de l'alimentation n'influe plus sur elles.

Surtout, *ces douleurs,* résistantes aux différents traitements,
— *irradient* à la base du thorax, *à gauche, et en arrière ;*
— s'accompagnent *d'anorexie,* contemporaine des phases douloureuses ;
— s'entourent *d'un amaigrissement* progressif, et d'une *asthénie,* qui devient importante dès juillet 1966.

S'associent aux phénomènes douloureux, des *vomissements,*
— le plus souvent matinaux ;
— faits de débris alimentaires, puis bilieux ;
— dont l'effet sédatif sur les douleurs, est inégal.

QUAND CE MALADE ENTRE DANS LE SERVICE, LE 13 OCTOBRE 1966,

les données de l'examen, sont limitées :
— le foie est un peu gros (il déborde de trois travers de doigt sur la ligne mamelonnaire) ;
— les lipomes sous-cutanés, sont anciens :
— le souffle systolique du troisième espace intercostal gauche, résulte de la communication inter-auriculaire congénitale.
— Il avoue un litre de vin rouge par jour, et actuellement un litre par semaine.

L'attention, en fait, se porte d'emblée, *sur le pancréas.*

— La clinique y invite :
  • L'amaigrissement est chiffrable : de son poids habituel : 75 kg, ce malade est passé à 60 kg (1,62 m).
  • Douleurs et vomissements, sont au premier plan.
— La radiologie ne laisse pas d'hésitation :
  • En effet, sur un transit gastro-duodénal récent, du 16 septembre 1966,
    - il n'existe pas d'image directe de niche visible ;
    - et le remplissage de la région antro-pyloro-bulbaire est mauvais.
    - Par contre, *des calcifications* très importantes, se dessinent au niveau de *l'aire pancréatique.*
  • Ainsi, *ces calcifications :*
    - se voient dès juin 1965 ;
    - n'existaient pas sur les radios antérieures ;
    - se sont franchement exagérées sur les radios récentes.

Parallèlement, arrivent *des résultats normaux,* aux premiers examens biologiques de routine, demandés :

— Il en est ainsi :
  • de la Numération-Formule sanguine et de la Sédimentation globulaire, à 13 et 33 ;
  • du bilan hépatique :
    - protides : 75 g/l ;
    - albumine : 40 g/l ;
    - bilirubinémie : 5 mg/l ;
    - test de Gros : 1,66 cc ; Mac Lagan : 7 uV ; Kunkel Zn : 14 uV ;
    - Cholestérol total : 2,05 g/l ;
    - Cholestérol esterifié : 1,35 g/l ; Rapport : 0,66.
    - Taux de prothrombine : 85 %.

— *Et surtout, les premières explorations du pancréas, se révèlent normales :*
  • Amylasémie : 7 uV ; Amylasurie : 64 uV ;
  • Glycémie : à 1,05 %.
  • Courbe d'hyperglycémie provoquée normale, avec une flèche à 1,55 g à la trentième minute.
  • Absence enfin de diarrhée.

Devant cette lithiase pancréatique récente, qui ne semble pas avoir eu de retentissement glandulaire :

On évoque vite *un hyperparathyroïdisme.*

— Certes, il n'existe pas de déformation des axes squelettiques, ni de tumeur osseuse perceptible, pas plus que de tumeur cervicale palpable.

— Mais on retient :
  • *l'asthénie* prédominante au niveau des membres inférieurs ;
  • *une polydipsie considérable :* elle oblige le malade à boire 4 et 5 litres/24 heures ;
  • *une constipation,* encore qu'elle soit ancienne ;
  • enfin, déjà signalés : *l'amaigrissement : les tendances nauséeuses* anciennes ;

— Et, nous le pensons également, *la précession d'un ulcère,* ce que nous avons déjà dit, et sur lequel on reviendra.

Telles sont *les données au quatrième jour* de l'hospitalisation du malade, soit le 17 octobre 1966.

Elles prennent leur confirmation définitive, dès le lendemain, avec la découverte d'une calcémie à 165 mg ‰; résultat du 18 octobre 1966.

Et ce chiffre considérable n'est, ni le fait du hasard (variation spontanée), ni le fait d'une erreur de laboratoire.

Les calcémies suivantes, sont à 140 et à 160 mg ‰.

Des chiffres aussi élevés,

— devaient limiter les explorations dynamiques ;

— nécessitaient des mesures thérapeutiques provisoires ;

— et justifiaient ainsi l'appel à une équipe de Métaboliciens habitués : celle de Philippe Bordier du Centre de Métabolisme Phospho-Calcique Vigo de Petersen, du Service du Professeur De Sèze.

D'AUTRE PART, CETTE HYPERCALCÉMIE N'ÉTAIT PAS ISOLÉE.

Hypercalciurie :
— 420 mg/24 heures, le 21 octobre 1966 ;
— tandis que la normale est de 100 à 300 mg/24 heures.

Hypophosphorémie :
— 21 mg/l le 22 octobre 1966 ;
— Normale 35 mg/l.

Hyperphosphaturie :
— Normalement, exprimée en P minéral, elle varie entre 10 et 15 mg/kg/24 heures, soit chez un adulte de 60 kg : 600 à 900 mg/24 heures.
— Ce taux atteint 1 023 mg/24 heures, le 22 octobre 1966.

Diurèse élevée : 3,750 l, le 23.

Si *la magnésémie,* se révélait à la limite inférieure de la normale, qui se situe entre 18 et 25 mg/l ;

Si *les phosphatases alcalines,* étaient proches de la limite supérieure de la normale, avec 4,2 U.B. le 24 octobre 1966 (normale 1 à 5 U.B.).

Par contre, *élevées,* étaient :
— en premier lieu : *la citratémie* à 35 mg/l ; normale aux environs de 20 mg/l ;
— en second lieu : *l'hydroxyprolinurie.*
  • Normalement, chez l'adulte ayant terminé sa croissance, et en dehors de toute fracture ou source d'immobilisation, elle est de 25 à 35 mg/24 heures.
  • Il s'agit là du métabolite immédiat de la *proline,* que l'on rencontre dans tout le conjonctif, mais surtout *le conjonctif osseux.*
  • D'où l'augmentation franche de l'hydroxyprolinurie, dès qu'il y a *lyse osseuse.* Chez notre malade, les dosages ont chiffré :
  148 mg/24 heures, le 22 octobre 1966,
  225 mg/24 heures, le 23 octobre 1966,
  (soit dix fois plus du taux normal).

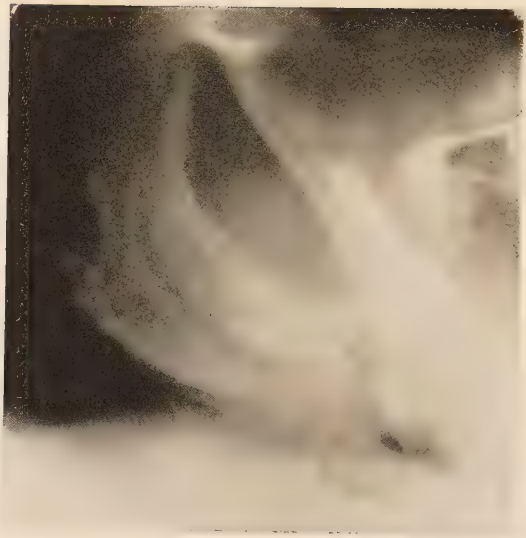
ET QUAND BIEN MÊME,

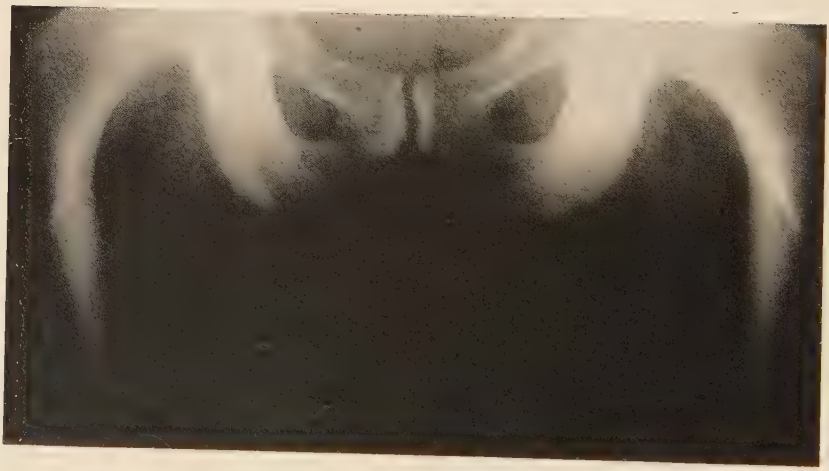
la citratémie n'aurait pas été élevée, l'hydroxyprolinurie augmentée :

le seul syndrome biologique de l'hyperparathyroïdisme, réduit à son expression de base :
— hypercalcémie ;
— hypophosphorémie ;
— hypercalciurie ;
— hyperphosphaturie,
invitait à *une exploration squelettique minutieuse.*

CETTE EXPLORATION SQUELETTIQUE, AFFIRMAIT DES STIGMATES OSSEUX, TOUT AUSSI INDISCUTABLES.

Au niveau des branches horizontales *des maxillaires,* deux aspects essentiels :
— d'une part, *des images géodiques multiples,* soufflant leurs bords supérieurs, dont les corticales sont amincies (fig. 3, maxillaire gauche, 24 octobre 1966) ;
— d'autre part, au niveau du maxillaire droit, *un épulis.*





Au niveau du bassin,
— une géode du cotyle gauche,
— mais surtout, *une lésion de symphysite irrégulière et condensante* (fig. 4), réalisant l'aspect le plus significatif de la lésion articulaire de l'hyperparathyroïdisme.

Au niveau des membres inférieurs :
— *une lacune*, réalisant un trou, dans le tiers supérieur *du tibia droit ;*
— une lacune plus discrète au niveau de l'extrémité inférieure du péroné droit.

La lecture des clichés des mains, dénote :
— d'une part, une *lacune dans la base du troisième métacarpe* de la main gauche,
— d'autre part, *une érosion des extrémités des troisièmes phalangettes* de certains doigts, qui apparaissent comme meulées.

Enfin, ostéose condensante du rachis lombaire, et érosion claviculaire bilatérale.

LA RECHERCHE DES CALCIFICATIONS, AU NIVEAU DES DIVERS PARENCHYMES, ÉTAIT POURSUIVIE :

sur les abdomens sans préparation, de face et de profil. Ils retrouvent *les calcifications pancréatiques, corporéales et capitales.*

Par contre, se discutent des calcifications, en tout cas beaucoup plus discrètes, et qui paraissent siéger :
— au niveau de la loge sous-phrénique gauche, et de l'aire hépatique ;
— et peut-être, au niveau du pôle inférieur du rein gauche.

Pour mener à bien toutes ces explorations dans les délais les plus brefs,

ON COMPREND AISÉMENT L'IMPORTANCE, QU'ONT PU PRENDRE LA SURVEILLANCE ET LA RÉÉQUILIBRATION QUOTIDIENNES.

160 ou 165 mg/l de calcémie, ont été dans certains cas, *des seuils léthaux : mort subite,* ou mettant un terme à une crise dite d'hyperparathyroïdisme aigu, dominée par la déshydratation, les vomissements, la léthargie, et l'ascension progressive d'une calcémie intense.

Des perfusions phosphatées, furent donc pratiquées à plusieurs reprises.
— Elles abaissaient transitoirement et de peu les taux calciques, par formation de phosphates de calcium, d'où l'impossibilité de pratiquer longtemps une telle thérapeutique (risque de néphrocalcinose).
— Ces perfusions phosphatées, visaient seulement à gagner les quelques jours nécessaires à compléter les examens avant de confier le malade au chirurgien.

Ainsi, il n'était pas question de pratiquer le test d'Howard (perfusion de calcium pendant 3 heures), vu le danger de toute surcharge calcique. Ce test, on le sait, vise à prouver l'absence d'élévation de l'hypophosphorémie de l'hyperparathyroïdien. Ainsi apparaîtra l'impossibilité de réduire la sécrétion primitive de parathormone, du fait de l'autonomie du processus hypersécrétant.

Par contre, *les perfusions phosphatées* ont amené les résultats provisoires suivants :

— Au moment de la pose de la perfusion, le 22 octobre 1966,
  • *la calcémie* est à 169 mg/l, tandis que *la phosphorémie* est à 21 mg/l.
  • A 23 h. 45, *la calcémie* est tombée à *152 mg.*
  • Au lendemain de la perfusion, le 23 octobre 1966,
    - la calcémie a encore un peu chuté : *146 mg/l,*
    - et le phosphore s'est relevé à 30 mg/l.
  • Mais le 24 octobre 1966, à 2 jours de distance, il y a à nouveau inversion des valeurs :
    - *calcémie* à *153 mg,*
    - et phosphore à 29 mg.
— D'où une seconde perfusion phosphatée, le 24 octobre 1966.
  • Les résultats en sont, le 25 octobre 1966 :
    - *calcémie* à 137 mg/l ;
    - *phosphorémie* à 43 mg/l.
  • Et le 26 octobre 1966, au deuxième jour :
    - *la calcémie,* est à 159 mg/l,
    - *la phosphorémie,* est à 29 mg/l.

Simultanément,

on précise l'état des voies biliaires :

— cholecystographie orale (20 octobre 1966) (fig. 5) : vésicule non calculeuse, s'évacuant bien.
— biligraphie le 27 octobre 1966 : la voie biliaire principale, visible à la vingtième minute, n'est ni déformée, ni étirée.
— Dans les deux cas, *s'objectivent au mieux, les très nombreuses calcifications pancréatiques.* C'est d'ailleurs, toujours sur des radios de vésicule, qu'elles apparaissent le plus nettement.

D'autres explorations, concernent les fonctions rénales.

— Culot urinaire : urines limpides, stériles ;
— Urée à 0,30 g/l et à 0,40 g/litre ;
— Urographie intraveineuse : morphologie et secrétion normales. Peut-être une calcification du pôle inférieur du rein gauche.
— Ionogramme sanguin : Cl : 104 mEq/l ; Na : 137 mEq/l ; K : 4,6 mEq/l.
— Quant à l'étude de *la créatinine, et de sa clearance,* elle a pu montrer *une discrète réduction de la filtration glomérulaire ;* puisque les chiffres de la créatinine dans le sang, ont été parfois au-dessus de ceux considérés comme normaux (normale inférieure à 8 mg/l, de créatinine dans le sang) et que la clearance à la créatinine, a pu être inférieure, mais aussi atteindre des chiffres admis comme normaux (normale, à partir de 80 ml/mn, et au-delà).

Cette réduction de la filtration glomérulaire est habituelle, dans les états d'hyperparathyroïdie, où on l'explique d'ailleurs par l'inondation du filtre glomérulaire, par l'hypercalcémie ; l'ion calcique en excès, sabordant ainsi la filtration du glomérule plus ou moins rapidement, par une action propre ; soit, une altération fonctionnelle.

Des chiffres variables ont donc été observés :
— le 24 octobre 1966 :
diurèse : 3.200 ml/24 heures ;
créatinine sanguine : 10,15 mg ‰ ;
créatinine urinaire : 270 mg ‰ ;
clearance : 59 ml/mn ;
— le 26 octobre 1966 :
diurèse : 2.700 ml/24 heures ;
créatinine sanguine : 18 mg ‰ ;
créatinine urinaire : 360 mg ‰ ;
clearance : 37,5 ml/mn ;
— le 4 novembre 1966 :
diurèse : 4.100 ml/24 heures ;
créatinine sanguine : 9,5 mg ‰ ;
créatinine urinaire : 270 mg ‰ ;
clearance : 82 ml/mn.

Ainsi, se dégageait la double notion d'un hyperparathyroïdisme primitif, et de l'urgence d'une sanction chirurgicale.

URGENCE CHIRURGICALE, CAR LE TAUX ÉLEVÉ DE LA CALCÉMIE,

entraînait *un raccourcissement de l'espace QT* (32/100 s) (normale : 34 à 36/100 seconde) ;
nécessitait, on l'a vu, *le recours aux perfusions phosphatées ;*

et pouvait faire craindre *le pire, en dépit* de cette thérapeutique, tant la calcémie restait élevée. De fait, l'indifférence, la torpeur, l'apathie du malade, traduisaient bien l'intensité de l'intoxication calcique.

Hyperparathyroidisme primitif, d'autre part,

vu la conjonction des données :

— cliniques : asthénie, polydipsie, ulcère puis pancréatite calcifiante ;
— radiologiques, si parlantes ;
— biologiques, caricaturales ;

éliminant ainsi, et d'ailleurs aucun élément ne justifiait vraiment leur discussion :

— en premier lieu, des affections génératrices d'hypercalcémie, telles la sarcoïdose, l'intoxication par la vitamine D, le myélome multiple, le cancer avec ou sans métastases osseuses, les ostéoporoses d'immobilisation ; surtout, *le syndrome de Burnett* ou syndrome des buveurs de lait, et alcalins, où coexistent une *néphrocalcinose*, une *insuffisance rénale*, et *un ulcère digestif*. Ce syndrome est aggravé par la prise de lait et de sels calciques.
— en second lieu, les hyperplasies secondaires :
  • aux néphropathies urémigènes : et à certaines tubulopathies congénitales ;
  • au rachitisme et aux ostéomalacies (et à leurs causes) ;
  • aux myélomes multiples, et aux ostéoses néoplasiques ;
  • aux états morbides, que caractérisent un trouble de l'absorption calcique, responsable d'un état calciprive : sprues, diarrhées.

Par contre, *il importait de vérifier l'absence*, dans le cadre d'une adénomatose pluri-endocrinienne (syndrome de Lloyd), *d'une association à un syndrome de Zollinger-Ellison*, suivant en cela les conclusions récentes de Debray et Bricaire. Ces auteurs recommandant « lors des adénomes parathyroïdiens, s'accompagnant de troubles gastro-duodénaux, d'envisager la possibilité de la coexistence d'adénomes pancréatiques, surtout si l'hypersécrétion acide est constatée au tubage gastrique ».

Dans le cas de notre malade, le syndrome de Zollinger-Ellinson, pouvait être facilement écarté :

— *l'absence de diarrhée* était déjà un élément important et *l'examen fonctionnel de la digestion*, affirmait l'intégrité des fonctions gastriques, et la bonne capacité de digestion des aliments dans le grêle.
— *Le tubage gastrique, avant et après histamine* (26 octobre 1966) se révélait normal :
  • tant dans le volume total des échantillons des 2 heures : 146 ml ;
  • que sur les chiffres d'acidité :
    24 mEq/l de ClH libre, et 38 mEq/l de ClH total dans le premier échantillon pré-histaminique ;
    104 mEq/l de ClH libre, et 120 mEq/l de ClH total dans le cinquième échantillon.

Le 28 octobre 1966, au matin, le malade est opéré par le Professeur Calvet.

Le compte rendu opératoire est le suivant :

Après les incisions d'abord habituelles, « on peut explorer le corps thyroïde dans sa totalité : il est un peu augmenté de volume. On va vers les gouttières vasculaires, et on dissèque *les artères thyroïdiennes inférieures ;* elles sont *symétriques et égales en taille et en épaisseur.*

Il existe de chaque côté, une petite tumeur de la taille d'un petit ongle, un peu plus violacée, située à la bifurcation de l'artère thyroïdienne, que l'on prélève.

On enlève encore un lobule thyroïdien supplémentaire, au voisinage de la tumeur gauche, dont l'examen histologique extemporané, affirme *un adénome parathyroïdien.*

L'exploration du reste de l'appareil thyroïdien et de la région cervicale, ne montre aucune formation d'aspect parathyroïdien, ni aucun pédicule vasculaire suspect ».

L'étude histologique, confirmait un petit adénome de 340 mg.

Le reste du prélèvement, étant constitué par un tissu thyroïdien normal, et un petit îlot parathyroïdien, qui correspond vraisemblablement à une parathyroïde normale.

Compte rendu donné le 7 novembre 1966.

Mais, sans attendre cette date, au sortir même de la salle d'opération, Chirurgiens et Métaboliciens, avaient la conviction la plus ferme que l'exérèse restait incomplète.

Ils ne retrouvaient pas *cette proportionnalité entre le poids de la tumeur et le chiffre de la calcémie,*

— maintes fois signalée par Bordier, Calvet, et collaborateurs ;
— et aussi par les auteurs américains, Black et Cope, qui suggèrent l'ectopie ou la multiplicité des adénomes, en présence de taux calciques élevés.
— Sur tout cela, nous reviendrons.

L'évolution biologique apportait une confirmation totale, s'il en était besoin.

Nous reverrons également plus loin, quelles sont les meilleures données biologiques d'une adénomectomie totale.

Mais nous citons, *dès maintenant, les chiffres* qui *furent observés :*

— Le 28 octobre 1966, jour de l'intervention :
  • Avant l'exérèse :
  Calcémie à 158 mg ;
  Phosphorémie à 17 mg ;
  Citratémie à 35 mg.
  • Mesures de la calciurie, la phosphaturie, l'hydroxyprolinurie.

	Calciurie	*Phosphaturie*	*Hydroxyprolinurie*
de l'opération à 17 h.....	49 mg	72 mg	11 mg
de 17 h. à 20 h.....	83 mg	131 mg	18 mg
de 20 h. à 6 h. 30.....	211 mg	504 mg	62 mg
Soit	343 mg	707 mg	91 mg

- Seule la phosphaturie semblait avoir un peu baissé, mais on était loin de l'effondrement des phosphates urinaires.

— Et d'ailleurs, dans le sang ; le 29 octobre 1966, les valeurs restaient inchangées.
- Citratémie à 35 mg/l ;
- Phosphorémie à 22 mg/litre ;
- *Calcémie à 161 mg/l, devant laquelle,*

— était pratiquée une *perfusion phosphatée, le 29 et le 30 octobre 1966,*
- qui faisait descendre la calcémie à *124 mg/l,* le 31 octobre 1966 ;
- les autres chiffres étant :
  Citratémie : 25 mg/l ;
  Phosphorémie : 30 mg/l ;
  Magnasémie : 25 mg/l.

— Les jours suivants, les dosages sanguins, ont donné les résultats, résumés ainsi :

Date	Calcémie	Phosphorémie	Citratémie	Magnasémie
2.11	142	17	23	25
3.11	144	22	25	24
Perfusion de phosphates, pratiquée le 3 Novembre 1966				
4.11	127	41		
5.11	137	34		
7.11	145	29		
8.11	151	30		
9.11	153	27		

Ainsi, si les découvertes opératoires avaient déçu ; si l'évolution biologique ne satisfaisait pas ; *l'évolution clinique, n'était guère plus heureuse.*

— Certes, aucune manifestation spasmophilique ou tétanique n'était notée, ce qui ne surprenait pas, vu le taux du calcium et du magnésium sériques.

— Mais *la soif* et surtout *la polyurie restait impressionnante,* dépassant toujours 3 litres. En voici les chiffres, accompagnés de ceux des *calciuries, phosphaturies* et *hydroxyprolinurie des 24 heures.* (Voir page ci-contre.)

— Pareillement, *l'asthénie* persistait, et le malade ne ressentait aucunement cette sensation de bien-être, qui marque à brève échéance, une exérèse complète.

— Enfin, et nous y insistons, ce malade se ressentait toujours de ses douleurs, si pénibles, de l'hypochondre gauche.

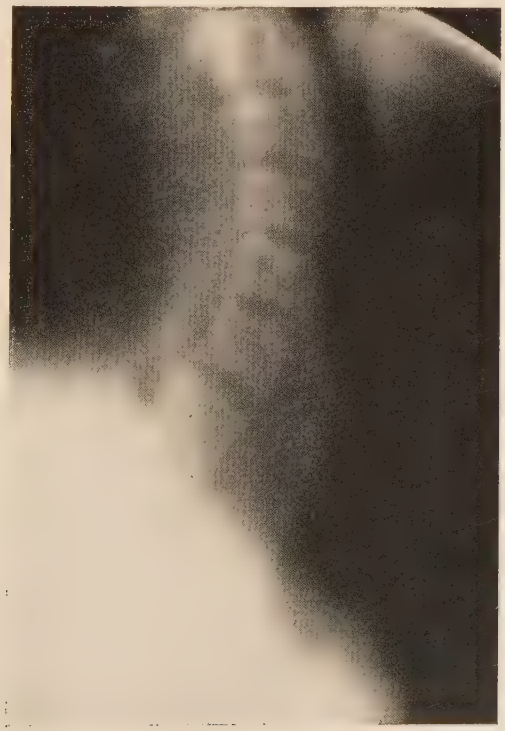
Nous y insistons dès maintenant, car nous croyons que *seule une disparition franche, totale, et rapide, des phénomènes douloureux, inhérents à la pancréatite calcifiante,* au cours d'un adénome hyperparathyroïdien, traduit une exérèse complète (ceci dans la mesure où le jugement du malade n'est pas perturbé par le choc opératoire).

Nous disposons de plusieurs observations dans ce sens, sur lesquelles nous reviendrons, pour dégager ce point, déjà évoqué par plusieurs auteurs.

Date	Diurèse	Calciurie	Phosphaturie	Hydroxyprolinurie
29.10	4200 cc	437 mg	1596 mg	208 mg.
30.10	3600 cc	245	2250	228
31.10	3000 cc	132	1260	
1.11	2900 cc	232	1145	
2.11	3150 cc	315	1134	139
3.11	3500 cc	252	2205	217
4.11	4100 cc	213	1722	144
7.11	4100 cc	574	1435	158
8.11	3750 cc	585	1256	137

Le principe d'une réintervention, fut donc rapidement adopté.

Dès que l'état du malade le permit, *des tomos de profil du cou,* furent pratiquées le 16 novembre 1966 (fig. 6).



— Elles montraient un soulèvement de l'ombre trachéale, en regard des corps vertébraux de C5 et C6.
— On remarquera une lacune dans le corps de C4.
Le 18 novembre 1966, la calcémie reste à 140 mg/l.

Le 23 novembre 1966, c'est la réintervention.

Le compte rendu opératoire

stipule d'abord des faits connus : « malade déjà opéré une première fois, il y a 3 semaines, avec découverte d'un adénome de 340 mg. La chute calcique n'est pas suffisante dans le sang, ce qui indique la présence d'un ou plusieurs autres adénomes, certainement volumineux » ;

puis, détaille le protocole opératoire :

— « Reprise de l'ancienne incision de Kocher, à laquelle on adjoint un trait de refend, jusque devant le manubrium sternal.
— On a la plus grande peine à retrouver les plans de clivage...
— C'est à droite, que l'on trouve, derrière le lobe du corps thyroïde, *un volumineux adénome, qui s'est plissé derrière l'axe œsotrachéal,* et *qui a la taille d'une prune.*
— En l'extériorisant, il se rompt au niveau de son attache thyroïdienne, et un peu de substance de l'adénome, doit être aspirée ensuite :
— Il pèse 21 g. »

Le Professeur Calvet l'a ainsi schématisé...

1 : L'adénome rétro-œsophago-trachéal.

2 : Son départ : le lobe droit.

Ainsi, l'encoche de l'ombre trachéale, s'est révélée être très exactement au même endroit que cet adénome, de *poids impressionnant :* 20.980 mg, et qui se trouvait être *ectopique* situé entre : l'œsophage en avant, et le corps vertébral en arrière : C5 ou C6.

L'HISTOLOGIE a été la suivante : compte rendu du 2 décembre 1966 :

« Examen extemporané : les aspects histologiques observés, plaident en faveur d'une formation parathyroïdienne.

L'examen en paraffine ;

— montre une hyperplasie adénomateuse, caractérisée par l'existence d'une prolifération cellulaire, relativement monomorphe de cellules à cytoplasme clair, ou faiblement éosinophile.

— Ça et là, les cellules se groupent autour d'une petite gouttelette de sécrétion. L'architecture est dans l'ensemble trabéculaire, endocrinoïde.

Le dernier prélèvement, intéresse de petits ganglions lymphatiques, et quelques fragments parathyroïdiens, appartenant à l'adénome sus-décrit. »

MAIS SURTOUT, CETTE FOIS-CI, L'ÉVOLUTION, APPORTAIT LA CONFIRMATION D'UNE EXÉRÈSE COMPLÈTE.

Nous allons donc rapporter, ce que fut cette évolution post-opératoire.

BIOLOGIQUEMENT, D'ABORD.

Elle s'inscrit dans le tableau suivant :

Dates	Urines des 24 heures				Sang : en mg/litre			
	Diurèse	Ca en mg	P en mg	OHP en mg	Calcémie	Phosphorémie	Mg	Citrates
23.11.66								
De l'opération à 17 h	244	65	117	10,8	152	26	15	49
de 17 h à 2 h	312	57	131	12,6				
de 2 h à 7 h	254	37	61	12				
	810	159	309	35,4				
24.11	1800	202	153	47	118	21	15	
25.11	2000	104	180	26	99	18	17	25
26.11	2200	92	189	47	93	15	20	20
27.11	2050	82	328	63	89	21	22	
28.11	2100	59	357	51				
29.11	2200	44	297	50	90	21	12	
30.11	2200	44	462	47	89	23	17	
1.12	2050	33	512	41	88	25	17	
2.12	2150	43	548	55	87	26	22	
3.12					88	27	16	
6.12					90	28	18	

Ce tableau suggère les commentaires suivants :

— Dans le sang :

- l'hypophosphorémie, loin de se normaliser ;
  - s'est infléchie de façon nette, dans les jours qui ont suivi — ce qui est connu — descendant jusqu'à 15 mg, au quatrième jour de l'intervention,
  - puis une lente réascension a été observée, l'hypophosphorémie, retrouvant le chiffre de l'intervention, 26 mg, 9 jours après cette dernière.
- La calcémie,
  - ne s'est normalisée qu'au troisième jour, avec 99 mg/l,
  - puis elle a continué à décroître atteignant son point le plus bas, 87 mg/l, également 9 jours après l'intervention.
- La magnasémie,
  - déjà basse avant l'intervention : 15 mg/l,
  - après une brève et insuffisante remontée, s'est effondrée jusqu'à 12 mg/l, au sixième jour de l'intervention.
- Les citrates,
  - très élevés au jour de l'intervention : 49 mg ;
  - ont assez rapidement rejoint les chiffres normaux de 20 mg/l (au quatrième jour).

— Par contre, dans les urines :

- on a observé *la chute très rapide et simultanée du calcium, du phosphore, et de l'hydroxyproline,* suivant en cela, de très près, la disparition de la polyurie.
- Ainsi, au deuxième jour de l'intervention :
  - calciurie : 104 mg/24 heures,
  - phosphaturie : 180 mg/24 heures,
  - hydroxyprolinurie : le chiffre normal de 26 mg/24 heures.
- Toutefois, la baisse de la calciurie a été encore plus nette dans les jours suivants, chutant jusqu'à 33 mg/24 heures au neuvième jour.

Cliniquement, l'évolution a été tout aussi satisfaisante.

Disparition de la soif et de la polyurie, dans les heures qui ont suivi l'intervention, avec :

— oligurie relative le jour de l'intervention : 810 cc ;

— et diurèse normale dès le lendemain.

Au point de vue manifestations de la série tétanique,

— le malade a signalé au deuxième jour de l'intervention, la survenue *d'acroparesthésies* de la main gauche, mais on n'a retrouvé, ni signe de Trousseau, ni signe de Chvosteck.
La calcémie était alors normale (99 mg/l), mais le magnésium sérique bas (à 17 mg/l).

— Il n'y eut pas d'autres manifestation spasmophilique.

Le fait essentiel, fut *la disparition, cette fois-ci définitive, et totale des douleurs de l'hypochondre gauche, et de leurs irradiations postérieures.*

L'asthénie, fut un peu plus tenace, et cessa d'être ressentie au bout de 15 jours-3 semaines, ce qui ne peut surprendre, si l'on songe au tableau clinique, qui précéda deux interventions.

Les phosphatases alcalines, à 6,3 u. Bodanski, le 6 décembre 1966, étaient l'indice d'une activité osseuse importante.

Nous avons donc laissé rentrer ce malade, chez lui, *après un dernier contrôle du transit gastro-duodénal* (le 22 décembre 1966) qui montre « une très importante déformation de la région antro-pylorobulbaire, où il est difficile de situer avec exactitude le canal pylorique ».

Depuis, il nous a été donné de revoir ce malade, à deux reprises, à un et trois mois d'intervalle.

NOUS AVONS PU AINSI CONSTATER :

l'excellent état général, et moral du malade,
sa reprise de poids,
l'absence de toute symptomatologie douloureuse.

UN NOUVEAU CONTROLE RADIOLOGIQUE, A ÉTÉ PRATIQUÉ LE 22 MARS 1967.

Il montre :
la persistance de calcifications, se projetant sur et de part et d'autre, de D12 et L1 ;
l'absence d'image ulcéreuse, mais seulement :
— un aspect irrégulier du bulbe, et
— une région antrale, dont la petite courbure, présente un accident constant, en regard d'une encoche, également constante de la grande courbure.

EN RESUME

En 1954, est *radiographié pour la première fois, un homme de 54 ans,* qui souffrait *depuis 4 ans,* de façon inégale, et *un ulcère* juxta-prépylorique, est découvert et traité :

Il est dommage *qu'il n'ait pas alors été pratiqué de dosage sanguin du calcium et du phosphore,* comme on devrait le faire à notre sens, au cours de tout ulcère. Sur quoi, nous reviendrons. Nous ignorons quels en auraient été alors les chiffres, mais on peut les imaginer pathologiques, puisque déjà ce malade se présentait *avec des signes « d'intolérance pancréatique » :* vomissements en l'absence de sténose ulcéreuse-douleurs de l'hypochondre gauche, à projection dorsale.

Quoi qu'il en soit, le traitement a entraîné un silence clinique provisoire, durant lequel, on aurait pû déjà saisir *une calcification progressive de l'organe-cible, le pancréas* (calcifications retrouvées dès 1965).

Puis, la reprise de la symptomatologie douloureuse avec sa physionomie nouvelle, ont rapidement conduit, *dans le Service du Professeur*

Cachin, où le malade était vu pour la première fois, au diagnostic d'hyperparathyroïdie, à l'origine de cette *lithiase pancréatique, sans insuffisance sécrétoire.* (Donc, lithiase primitive du pancréas, et non pancréatite calcifiante, ce terme étant d'ailleurs mauvais, sur lequel nous reviendrons).

Ce qui justifiait pleinement *l'action menée par le Professeur Calvet* qui faisait *l'exérèse à 3 semaines d'intervalle, de deux adénomes parathyroïdiens,* de poids extrêmes : 340 mg et 20.980 mg. *L'encadrement humoral, avait été confié aux soins du Docteur Bordier.*

Ainsi,

— *au même titre que les lésions osseuses,* lyses, géodes, doivent se séparer ;

— *On peut espérer une disparition, certes, très très progressive, des calcifications pancréatiques* de ce malade, débarrassé de ses adénomes avant toute insuffisance pancréatique.

III

CONFRONTATION AVEC 11 OBSERVATIONS PUBLIEES

DEVELOPPEMENT

Nous allons maintenant confronter plusieurs observations,

où la découverte d'une lithiase pancréatique, au cours d'un hyperparathyroïdisme,

n'a pas toujours déterminé une conduite thérapeutique univoque. Interventions sur les splanchniques — interventions sur le pancréas — furent parfois les premiers des gestes chirurgicaux.

D'autre part, la précession de la lithiase par un ulcère, a été rapportée pour quelques observations.

Elle est ainsi signalée pour la première fois, par Oliver Cope, en 1957.

Elle est mentionnée trois fois par Mixter, en 1962.

Nous donnons ces trois observations.

OBSERVATIONS N^{os} 1, 2 et 3

Elles sont rapportées par Mixter, Keynes, et Cope, en 1962, dans le « New England Journal of Medecine », et font partie d'un ensemble de onze observations personnelles, qui s'ajoutent à cinquante et un cas, colligés dans la littérature.

De ce travail considérable, nous aurons l'occasion de revenir.

Il porte le titre suivant : « Nouvelles expériences avec la pancréatite, en tant qu'indication diagnostique d'hyperparathyroïdie.

Les trois observations qui nous intéressent ici, sont les observations chiffrées IV, V, et XI. L'absence de lithiase est spécifiée dans la dernière des trois observations, mais cette notion manque dans les deux premières observations.

Première observation :

Une femme de 43 ans, fut, pour la première fois, admise à l'Hôpital, en 1941, en raison de nausées, de vomissements, et d'une douleur intense, dans la partie haute de l'abdomen.

Deux mois auparavant, *une cholecystectomie* fut pratiquée mais ne retrouva pas de calculs.

Les recherches étaient négatives, exception faite de fonctions rénales diminuées. Toutefois les symptômes persistaient, et 6 mois plus tard, *une splanchnicectomie* droite, était pratiquée, suivie d'une rémission seulement temporaire.

Vu les douleurs, *une neurotomie présacrée,* fut faite en 1944.

Les nausées, vomissements, et les douleurs épigastriques persistèrent, et en mars 1959, elle était admise dans un autre hôpital, ou un *ulcère duodénal,* fut découvert.

En dépit d'un traitement et d'un régime, les symptômes persistaient, et cette malade entrait à nouveau à l'hôpital, en octobre 1959. La douleur était décrite comme irradiant de l'épigastre, au flanc gauche et à l'épaule.

— Bien qu'un facteur psychosomatique était certainement présent, la possibilité d'une *pancréatite chronique* fut envisagée, et confirmée devant cette sensibilité épigastrique, jointe à une amylasémie élevée.

— A la suite de quoi, un chiffre de calcium de 120 mg/litre fut trouvé. De nouveaux examens confirmèrent l'impression d'un hyperparathyroïdisme.

— *Un adénome* de la glande parathyroïde supérieure gauche, fut retiré, avec correction de l'hyperparathyroïdisme.

Les symptômes abdominaux, ont été grandement améliorés dans les deux années qui suivirent.

Deuxième observation :

Un homme de 68 ans, était hospitalisé en 1958, avec le diagnostic d'hyperparathyroïdie.

L'étude *du passé* de ce malade,

— révélait *une gastrectomie subtotale pour un ulcère duodénal,* en 1954 ;

— En 1956, il était soigné deux semaines, dans un autre hôpital, pour *une pancréatite aiguë,* confirmée sur une amylasémie particulièrement marquée.

— Le diagnostic d'hyperparathyroïdie, était alors entrevu, mais ne fut confirmé que deux années plus tard,

quand il fut admis dans un autre hôpital, avec une douleur dorsale aiguë, et une sciatique.

— Se basant sur son histoire, et sur les éléments actuels, la calcémie fut dosée, et se révéla à 164 mg/litre.

— De nouveaux dosages chimiques, et des examens radiographiques, confirmèrent entièrement l'hyperparathyroïdisme. *Un adénome* fut extirpé.

Depuis la correction de l'hyperparathyroïdisme, il est resté entièrement exempt de tout symptôme, avec un recul de trois ans et demi.

Troisième observation :

Un homme de 48 ans, entrait pour la première fois, en 1960, au Massachusset's General Hospital.

Mais,

— c'est en 1948, qu'il commença à présenter des crises de douleurs épigastriques d'intensité moyenne, pour lesquelles il fut hospitalisé ailleurs. *Une pancréatite* était diagnostiquée et diminua avec un régime.

— En 1951, il élimina un calcul rénal.

— En 1952, une laparotomie exploratrice, dans un autre hôpital, révéla *une pancréatite aiguë typique.*

— De successives hospitalisations, étaient rendues nécessaires par une *pancréatite recurrente* en 1955 et en 1960.

En raison des rechutes de pancréatite, et du chiffre élevé du calcium sérique, il fut transféré au Massachusset's General Hospital, où les examens biologiques, confirmèrent le diagnostic d'hyperparathyroïdie.

— L'étude radiologique, mit en évidence aussi *un ulcère duodénal,* cicatrisé.

— *Un adénome* de la glande parathyroïde droite, était enlevé.

— Immédiatement après cette intervention, il éprouva quelques douleurs épigastriques, qui étaient contrôlées par l'atropine et la codéine. Dès lors, il est resté sans souffrir.

La possibilité d'un ulcère, est aussi évoquée dans l'observation, que nous allons maintenant lire.

OBSERVATION N° 4

Elle est publiée en mai 1964, dans la Revue de Rhumatologie par Mallet-Guy et collaborateurs.

Ces auteurs la mentionnent ainsi : « une nouvelle observation d'hyperparathyroïdie à forme pancréatique ».

Ce malade est adressé le 27 janvier 1962, dans le service du professeur Mallet-Guy, pour lithiase pancréatique.

L'interrogatoire apprend que ce malade souffre depuis 1957 : *douleurs épigastriques,* sans périodicité nette, irradiant dans l'hypochondre gauche ; évoluant par poussées, sur un fond sub-continu, et s'accompagnant d'une *diarrhée chronique,* et d'un amaigrissement de 25 kilogrammes en cinq ans.

Traité initialement *pour Ulcère,* sans succès, le malade a été hospitalisé une première fois, deux ans plus tôt, *en 1960,* à l'occasion d'une poussée d'ascite avec œdèmes des membres inférieurs. C'est à cette date, que le diagnostic *de Pancréatite lithiasique,* a été porté pour la première fois. (La poussée œdémateuse, rapportée à un syndrome carentiel, cédait parfaitement à la plasmathérapie).

Donc, à l'entrée de l'hôpital,

— Monsieur François B., *55 ans,* est un homme cachectique, se plaignant de douleurs épigastriques, et d'une diarrhée persistante et dont l'examen clinique, ne révèle rien de précis.

— Des radiographies de la région épigastrique, mettent en évidence, *un semis très dense de calcifications, dans toute l'aire pancréatique.*

— Les examens de laboratoire, ont donné les résultats suivants :

- Amylasémie : 144 unités ;
- Glycémie à jeun : 0,82 g ‰ ;
- Hyperglycémie provoquée : 2,03 g ‰ et 1,58 g ‰, une et deux heures après l'ingestion glucosée ;
- Phosphatases alcalines : 4,5 unités Roberts ;
- Protéines Sanguines : 64 g ‰ ; urée, 0,22 g/litre.

Devant cette pancréatite, d'évolution sévère, un geste opératoire est décidé.

Une intervention pancréatique, est réalisée le 2 février 1962 :

Elle montre des *voies biliaires normales*, et un pancréas sans signes d'inflammation récente, mais *induré dans toute son étendue*. L'injection du canal de Wirsung, avec la diodone, montre un conduit dilaté, encombré de *nombreux calculs*, que l'on désobstrue, après avoir pratiqué une *pancréatectomie* gauche, par une *pancréatotomie céphalique*, et que l'on draine sur un drain de Kehr.

La biopsie pancréatique, montre un pancréas scléro-atrophique, dont le parenchyme a, par endroits, complètement disparu, faisant place à *une sclérose*, au sein de laquelle on observe des *canaux dilatés*, à l'épithélium détruit, encombrés par d'innombrables *calculs* et par une substance muco-calcaire.

Les suites opératoires de cette première intervention, sont simples,

Mais devant l'intensité des calcifications pancréatiques,

Une étude *du métabolisme phospho-calcique*, est entreprise qui révèle :
— une hypercalcémie oscillant entre 130 et 147 mg ‰ ;
— phosphorémie : 28 mg et 29 mg ‰ ;
— calciurie, variant entre 70 et 198 mg par 24 heures ;
— phosphaturie, entre 950 et 1.290 mg/24 heures à cinq examens successifs ;
— enfin, citratémie à 28 mg ‰ et magnésémie 60 mg ‰.

C'est alors, qu'un interrogatoire plus poussé, découvre que ce malade souffre depuis sept ans environ, de *douleurs dans les membres inférieurs, et le rachis*, qui ont évolué de pair avec une cyphose progressive.

Des radiographies du squelette, sont éloquentes :
— la colonne est le siège d'une ostéoporose diffuse, avec cyphose, et aspect peigné de la trame osseuse ;
— une lacune diaphysaire dans le fémur droit ;
— plusieurs lacunes sur les métacarpiens, et un aspect grillagé des phalanges ;
— minceur extraordinaire de la voûte crânienne, avec un aspect pommelé, « mité ».

Enfin, l'examen clinique perçoit *une masse latéro-cervicale gauche* de la taille d'une prune, refoulant la trachée sur les clichés radiologiques.

Une cervicotomie exploratrice, est pratiquée le 23 février 1962.

Elle révèle que la masse précédente, est un adénome kystique thyroïdien, *mais à sa face postérieure existe une tumeur parathyroïdienne*, développée aux dépens de la parathyroïde inférieure gauche.

Cette tumeur, d'une taille de 4,5 cm sur 3 cm, pèse *12 grammes*, et sa coupe montre qu'elle est également de nature kystique, avec une coque, au sein de laquelle apparaît à l'un des pôles de la cavité, le parenchyme parathyroïdien, de couleur jaune chamois.

L'examen anatomopathologique de la parathyroïde, montre une tumeur comportant de nombreuses cellules à noyaux monstrueux, envahissant la capsule et le corps thyroïde : ses caractères signent *sa malignité*.

Les suites opératoires,
— sont simples du point de vue parathyroïdien : le taux de la calcémie s'abaisse en une semaine aux environs de 75 mg. Quelques crampes et dysesthésies de la face et des extrémités, cèderont à l'administration de calcium.
— Cependant, l'état général du malade, déjà très précaire, va en déclinant, au cours des semaines suivantes, vu *l'anorexie presque totale*, en même temps qu'*une diarrhée importante*. La mort se fait dans un tableau de cachexie avec œdèmes, trois mois après la deuxième intervention.

La vérification anatomique confirme les données précédentes, en montrant à l'examen macroscopique, *un pancréas induré, encore bourré de calcifications,* et d'autre part, l'existence d'une néphrocalcinose. Mais, ne révèle aucune métastase du carcinome parathyroïdien.

CETTE OBSERVATION, APPELLE A NOTRE AVIS, TROIS REMARQUES.

La découverte radiologique d'une lithiase pancréatique, n'a pas entraîné l'automatisme d'un dosage : Ca-P.

Il n'a pas été mentionné de contrôle radiologique de l'estomac-duodénum, alors même qu'on a traité ce malade pour un ulcère.

Enfin, comme le soulignent les auteurs, « lorsque l'association d'une pancréatite et d'un hyperparathyroïdisme, est rencontrée, il convient » (non pas « semble-t-il », mais assurément) « *de traiter par priorité l'hyperfonctionnement parathyroïdien* ».

Dans l'observation que nous allons maintenant présenter, le geste chirurgical vis-à-vis des parathyroïdes, ne fut pas non plus immédiat mais son action a été plus heureuse sur l'avenir du malade.

OBSERVATION N° 5

Elle est rapportée en 1961, dans le Bulletin Mensuel de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par Gadrat, Monnier, Ribert et Isard. Ces auteurs la présentent ainsi : « Pancréatite calcifiante et hyperparathyroïdie. »

CE SONT D'ABORD LES MANIFESTATIONS RÉNALES, QUI ONT CENTRÉ L'ATTENTION.

Le jeune Alain A., a 19 ans, quand il présente une première crise de *colique néphrétique gauche, en juin 1956,* suivie de plusieurs autres, quelques mois plus tard. Il est admis à l'Hôpital Militaire de Dijon, puis transféré au Val-de-Grâce, où on porte le diagnostic de *lithiase rénale gauche.*

En novembre 1957, les coliques néphrétiques se renouvellent. *Un calcul du bassinet, est extrait par pyelotomie.*

DANS LES MOIS SUIVANTS, APPARAISSENT DES DOULEURS SOUS-COSTATES GAUCHES.

irradiant vers l'épaule gauche et survenant sous forme de crises extrêmement violentes, qui nécessitent à plusieurs reprises, le recours à la morphine.

Un syndrome de dyspepsie hypersthénique s'installe, accompagné d'un *notable amaigrissement.*

AINSI, CE MALADE A 23 ANS, QUAND IL EST HOSPITALISÉ POUR LA PREMIÈRE FOIS EN MAI 1959, POUR DES CRISES DOULOUREUSES ABDOMINALES, RÉCIDIVANTES.

Un transit radiologique, ne révèle aucune lésion gastroduodénale, mais décèle l'existence de *calcifications,* situées au niveau de la région pancréatique, et s'échelonnant sur la queue et le corps de l'organe. On porte le diagnostic de *Pancréatite calcifiante.*

Les épreuves biologiques ont donné les résultats suivants :
— amylasémie basse : 40 puis 44 unités Somogyi.
— Epreuve d'hyperglycémie provoquée : 1,05 g - 1,20 g - 1,60 g - 1,30 g - 1,05 g - 0,85 g - 0,50 g.
— Surtout, activité lipasique maxima, très diminuée : 4 unités Bondi, avant et après injection de Pancréatozymine.

Une série *d'infiltrations novocaïniques du splanchnique gauche,* amène une sédation des douleurs, mais cette amélioration n'est que temporaire.

En novembre 1959, une spanchnicectomie gauche, est réalisée, qui ramène provisoirement le calme.

En avril 1960, de nouveaux paroxysmes nécessitent une deuxième hospitalisation.

Il s'agit cette fois de crises douloureuses de l'hypochondre droit, avec irradiations vers l'épaule droite. L'existence *d'une lithiase vésiculaire,* est confirmée par la biligraphie intraveineuse. La voie biliaire principale est dilatée, et sa terminaison oddienne, est peu et mal visible.

De nouveaux clichés montrent, par comparaison avec les précédents, les progrès de la pancréatite calcifiante : il existe maintenant de *très importantes calcifications au niveau de la tête du pancréas.*

Le bilan biologique confirme la très notable diminution de l'activité lipasique du suc duodénal, et l'examen des selles, *une steatorrhée massive.*
L'amaigrissement s'est accentué, et l'état général est franchement altéré.

Il n'y a pas de récidive de la lithiase rénale. Urée sanguine 0,53 g. Urée urinaire 9,35 g ; PSP 49 %.

La coexistence d'une *lithiase rénale,* d'une *lithiase vésiculaire,* et d'une *pancréatite calcifiante,* invite à explorer *le fonctionnement des parathyroïdes,* d'autant plus que la palpation minutieuse semble indiquer la présence d'*un petit nodule,* sur la partie inférieure gauche de l'isthme thyroïdien :
Calcémie : 130 mg/litre ; Phosphorémie : 18 mg/litre ;
Calciurie : 265 mg/litre ; Phosphaturie : 1,20 g/litre.
Bilan phosphocalcique, donc, nettement perturbé,

Et c'est l'exploration chirurgicale, le 28 juillet 1960.

Après incision arciforme, la loge parathyroïdienne est découverte. Le parenchyme thyroïdien est réduit, mais il existe dans la région paramédiane, *une petite tumeur* bien limitée, sphérique, de 3 cm de diamètre, assez ferme et bien clivable. L'exérèse en est pratiquée,
les suites opératoires excellentes ;
l'histologie confirme un *adénome parathyroïdien.*
Dans les semaines qui suivent, l'état général s'améliore très rapidement. *Le malade ne souffre plus.*

Revu 9 mois après, le 22 avril 1961, en excellent état, il n'a plus présenté la moindre douleur depuis l'intervention.

Le nouveau bilan phospho-calcique, donne les résultats suivants :
Calcémie : 100 mg/litre ;
Phosphorémie : 38 mg/litre ;
Calciurie : 50 mg/litre ;
Phosphatases alcalines : 4 unités Bodanski.
Les images radiologiques des calcifications pancréatiques sont inchangées.

Avant de passer a l'observation suivante, nous voulons faire les trois remarques suivantes.

La découverte radiologique d'une lithiase rénale chez un homme jeune de 20 ans, n'a pas entraîné l'automatisme d'un dosage : calcium-phosphore, mais elle fut suivie d'une pyélotomie.

Deux ans plus tard, la découverte d'une lithiase pancréatique, n'a pas déclenché l'automatisme d'un dosage calcium-phosphore, mais fut suivie d'une splanchnicectomie.

Sitôt *l'exérèse* de l'adénome responsable pratiquée, *le malade cessait de souffrir.*

Dans l'observation qui va suivre :

la décision opératoire a quelque peu tardé, mais intéressa finalement les parathyroïdes ;

la notion de lithiase urinaire, n'a peut-être pas été assez exploitée ;

la notion d'un ulcère du bulbe, radiographié et traité en ville, n'a pas donné lieu à un nouveau contrôle hospitalier.

OBSERVATION N° 6

Elle est extraite du *Strasbourg Médical,* numéro d'octobre 1963, rapportée concurremment par R. Vœgtlin, F. Hessel et J.J. Munsch.

Rangée dans la rubrique : Mémoires originaux, le titre en est : « Adénome parathyroïdien, et pancréatite chronique calcifiante ».

C'est un homme de 41 ans, Monsieur R. Barth., qui est admis pour la première fois en septembre 1958, au Centre Hospitalier de Mulhouse.

Il signalait des *antécédents de lithiase urinaire droite* (1954).

Il se plaignait *depuis deux ans de douleurs de l'hypochondre droit, et de la région épigastrique.*

— Survenant par paroxysmes, et durant deux à trois semaines ; sans rythme précis, irradiant dans tout l'abdomen, accompagnées rarement de vomissements alimentaires et biliaires, lors d'ingestion de graisses.

— Ces données permettaient de suspecter une affection du carrefour pancréatico-biliaire.

— L'examen clinique ne donnait pas d'indice supplémentaire.

— Un bilan biologique et radiologique, pratiqué alors, ne dégageait pas de diagnostic précis.

Vu l'antécédent lithiasique, un dysmétabolisme phosphocalcique pouvait être envisagé. En fait, seule *une hyperphosphaturie* était notée ; il n'y avait pas de lésions squelettiques radiologiquement visibles.

Après un traitement atropinique, suivi d'une légère amélioration, le malade quittait le service.

MOINS D'UN AN APRÈS, EN MAI 1959, LE MALADE ÉTAIT RÉADMIS POUR UNE REPRISE DE SES DOULEURS ABDOMINALES.

L'état général était conservé. L'examen clinique était normal.

Mais *une pancréatite* s'affirmait :

— amylasurie à 120 unités Wolgemuth ;
— steatorrhée à 13,43 % ;
— et au transit gastro-duodénal : dilatation des 2, 3, 4e portions du duodénum, sans agrandissement du cadre.

Traité alors par secrétine, pro-banthine, un régime approprié, avec un résultat favorable, le malade quittait le Service.

EN JUILLET 1962, UNE HOSPITALISATION URGENTE S'AVÉRAIT NÉCESSAIRE.

L'évolution clinique entre 1959 et 1962, avait été la suivante :

Durant deux années, le malade avait présenté des *douleurs de l'étage sus-ombilical :* survenues par paroxysmes, tous les quelques mois. La symptomatologie se précisait cependant : *ces douleurs* naissaient dans la région sous-costale droite, *et irradiaient* vers l'épigastre et *vers le dos.*

— En juillet 1961, la fréquence et la durée des crises douloureuses, allaient croissantes. Un transit aurait alors montré *une déformation du bulbe duodénal. Un traitement anti-ulcéreux* fut institué.
— En février 1962, *les douleurs reprenaient, ne répondant plus au traitement précédemment appliqué.* C'est ainsi, qu'après des semaines d'épigastralgies quotidiennes à exacerbation *nocturne,*
— En juillet 1962, le malade était réadmis dans le service où il signalait *un amaigrissement* de plusieurs kilos, *et une adynamie importante.*

Les premières investigations paracliniques s'avéraient fort éloquentes :

— Pas de troubles de la glycorégulation ;
— Amylasémie, lipasémie, amylasurie, lipasurie, normales ;
— Steatorrhée à 18,25 %, dont 62 % d'acides gras libres.
— Nette diminution des activités lipasique et trypsique, au tubage.
— Et surtout, radiologiquement : *calcification :*
  diffuse de la queue et du corps ;
  partielle de la tête du pancréas.

L'association, d'*une pancréatite calcifiante, à une tumeur de la région thyroïdienne* (tuméfaction circonscrite de la région latéro-thyroïdienne droite), orientait alors *vers une hyperparathyroïdie.*

— Les premiers dosages, allaient dans ce sens :
  • Calcémie : 149 mg ‰ - Phosphorémie : 20 mg ‰ ;
  • Phosphatases normales - Hypercalciurie - Hyperphosphaturie.
— Squelette :
  • Deux cavités, dont une volumineuse, dans le maxillaire inférieur *gauche ;*
  • Petites cavités, sur le versant iliaque de l'articulation sacro-iliaque gauche.
— ECG : raccourcissement important de QT.
— La vérification quotidienne, décidée alors, des calcémies, phosphorémies, calciuries, phosphaturies, ont donné les valeurs extrêmes suivantes, sur six dosages :

- Calcémies : de 150 à 178 mg/litre ;
- Phosphorémies : de 24 à 18 mg/litre ;
- Calciurie : de 300 à 580 mg/24 heures ;
- Phosphaturie en P : de 456 à 875 mg/24 heures.

— Concernant enfin, le fonctionnement rénal :
- UIV : cavités pyelo-calicielles droites, légèrement distendues ;
- K, Na, Cl, normaux sur urines de 24 heures ;
- Clearances de l'urée : 87 cc, de la PSP 58, 5 %, du phosphore : 43,4 cc ;
- *Clearance de la créatinine, basse :* 58 ml.

Au total, *le diagnostic de Pancréatite chronique calcifiante, avec hyperparathyroïdie,* était retenu.

— Après un traitement par éphédrine, pro-banthine, anti-enzymes, le malade quittait le service.

— En l'absence d'urgence chirurgicale, un bilan définitif ultérieur, avait été proposé, en vue d'une exploration chirurgicale de la base du cou.

LA QUATRIÈME HOSPITALISATION DE CE MALADE, SE SITUE FIN SEPTEMBRE 1962.

Il y avait une reprise de la symptomatologie douloureuse avec un nouvel amaigrissement.

Les dosages, sur cinq jours, du calcium et du phosphore, sanguins et urinaires, ont donné les écarts extrêmes suivants ; mais toujours significatifs :
— Calcémie : de 138 à 166 mg/litre ;
— Phosphorémie : de 24 à 17 mg/litre ;
— Calciurie : de 338 à 720 mg/24 heures ;
— Phosphaturie : de 552 à 1.080 mg/24 heures en P.

Radiologiquement, on notait de nouvelles géodes de l'ischion gauche : un renflement kystique de l'extrémité de la 11e côte droite.

L'INTERVENTION A ÉTÉ PRATIQUÉE LE 16 OCTOBRE 1962.

Elle a enlevé une tumeur encapsulée de la région latérothyroïdienne gauche et inférieure, mesurant 0,8 × 0,5 cm.

Histologiquement, il s'agissait *d'un adénome* parathyroïdien typique à petites cellules claires.

La surveillance biologique post-opératoire, a vérifié :
— La chute assez rapide de la calcémie.
— L'ascension plus progressive de la phosphatémie.

DEPUIS, CE MALADE A ÉTÉ REVU DEUX FOIS :

Une première fois, le 30 octobre, 15 jours après l'intervention : *les douleurs abdominales avaient totalement disparu.*

Une seconde fois, au mois d'août 1963, 9 mois après : *aucune symptomatologie digestive douloureuse, ne s'était manifestée.*

Ainsi, ce malade a pu être soigné pour un ulcère, et ce traitement semble avoir été efficace quelque temps.

Quand la symptomatologie douloureuse a repris, la découverte d'une lithiase pancréatique a conduit à l'exérèse de l'adénome responsable.

Il s'en est suivi une disparition immédiate et totale des douleurs. Aussi, cette observation nous semble assez proche de celle que nous avons nous-même présenté.

Toutefois, nous pensons que dès lors que les calcémies ont pu dépasser 160 et 170 mg/litre, les 4 mois qui séparèrent ces chiffres de l'acte chirurgical ont représenté, pour le malade, une attente pour le moins dangereuse, et il y avait bien « urgence chirurgicale » en la matière.

Quoi qu'il en soit, nous avons ainsi rencontré diverses évolutions dont le dénominateur commun, était représenté par le syndrome biologique de l'hyperparathyroïdie.

A l'origine de celui-ci, *l'adénome* a été le plus fréquemment en cause ; *le carcinome* a été plus rarement rencontré.

Nous nous devons de citer ici les observations III et X de Mixter : elles répondent à *une hyperplasie primitive.*

OBSERVATIONS N°s 7 et 8

Première observation :

Cet homme de 62 ans a été vu pour la première fois à la fin de l'année 1954, pour un affaiblissement croissant, une polyurie, une anémie.

En février 1955, il était admis à l'hôpital pour rétention d'urines, due à une hypertrophie bénigne de la prostate. Après évacuation des urines, il était exploré.

— Radiologiquement, il existait lacunes et décalcifications osseuses.

— La calcémie, variait entre 104 et 112 mg, et la phosphorémie, entre 45 et 59 mg/100 ml.

On entreprit, une exploration du cou, et 4 glandes parathyroïdes hypertrophiées, découvertes.

— *Une résection subtotale* fut décidée, et le tissu ramené s'affirma être *une hyperplasie primitive à cellules principales.*

— Après l'opération, la calcémie descendait à 96 mg, et la phosphorémie était à 35 mg.

En août 1955, la calcémie était à 103 mg/litre ; le phosphore à 55 mg/litre, et l'urée à 0,62 g.

Le patient décédait d'urémie en décembre 1955.

A l'autopsie, entre autres découvertes, il y avait *une pancréatite chronique, avec sclérose intense, et lithiase.*

DEUXIÈME OBSERVATION :

Une femme de 55 ans, remarquait en 1947, la survenue de polydipsie-polyurie, d'anorexie-nausées, et de douleurs articulaires.

Quatre ans plus tard, elle était admise pour ces symptômes au Saint-Bartholomew's Hospital de Londres.

— Le calcium était à 148 et 178 mg/litre.

— L'étude radiographique du squelette décela des éléments militant dans le sens de l'hyperparathyroïdie.

— *L'exploration du cou,* fut entreprise (en 1951), mais il ne fut pas trouvé de tissu parathyroïdien anormal.

Elle fut à nouveau réadmise 4 ans plus tard, en raison de crises répétées de douleurs épigastriques, aux irradiations dorsales basses. Le diagnostic de *pancréatite,* se fondait sur l'histoire de la maladie, un taux élevé d'amylase, et sur des *calcifications pancréatiques,* découvertes à l'exploration radiologique.

Durant les 3 années suivantes, elle souffra d'attaques répétées de pancréatite récurrente, et continua de donner une preuve biologique évidente *d'hyperparathyroïdisme.*

En 1960, elle était vue en consultation par nous.

— « La continuité d'un hyperparathyroïdisme, est raisonnablement assurée. Il explique de façon satisfaisante les calcifications du pancréas et les attaques renouvelées de pancréatite. »

— A l'intervention qui suivit, *une parathyroïdectomie subtotale* fut réalisée. Il s'agissait d'*une hyperplasie à cellules principales.*

Avec la correction de l'hyperparathyroïdisme, elle n'a présenté *aucun symptôme abdominal,* depuis un an et demi.

Ce cas a été rapporté par Havard en 1959.

AINSI L'OBSERVATION 7 répond à une lithiase pancréatique, dont le *primum movens* était une hyperplasie parathyroïdienne.

Cette observation s'intègre (cas n° 6) dans l'étude publiée en 1958, dans les Annales de chirurgie, par Cope, Keynes, Roth et Castelman, et intitulée « Hyperplasie primitive à cellules principales des glandes parathyroïdes - *Nouvelle entité dans la chirurgie des parathyroïdes* ».

Elle implique une nouvelle attitude thérapeutique, dont les frontières restent cependant à préciser.

QUANT A L'OBSERVATION 8, elle souligne les difficultés et les incertitudes opératoires, quand le chirurgien ne trouve ni adénome, ni carcinome.

Témoins encore, les deux observations qui suivent, et dont la ressemblance est grande : En commun, ici :

un syndrome biologique, bien plus fragile,
une heureuse conclusion chirurgicale.

OBSERVATION N° 9

Elle a été publiée le 15 mai 1965, dans la *Presse Médicale* sous le titre « Lithiase pancréatique et hyperparathyroïdie », par J. Warter et collaborateurs.

Monsieur Georges K., 63 ans, est hospitalisé le 22 mars 1963, pour les troubles suivants :

— *un amaigrissement* de 17 kg, depuis septembre 1962 ;
— *des douleurs épigastriques souvent vives,* irradiant dans le dos, l'hypochondre gauche, l'épaule gauche ; débutant d'ordinaire un quart d'heure après chaque repas ; durant 2 heures environ, et réveillées à nouveau par le repas suivant ; *quelques diarrhées,* mais pas de steatorrhée, pas de vomissements ni d'anorexie.

Les douleurs sont survenues pour la première fois *en 1957,* où elles n'ont duré que 3 semaines. Elles sont réapparues *en 1959,* pour une courte période, et sont revenues, cette fois vives et persistantes, *en septembre 1962.*

— une claudication intermittente, qui a débuté en 1960, et obligeait à l'arrêt, après une marche de 300 mètres environ.
— *une polydipsie,* assez peu accentuée, et qui correspond à un diabète sucré, dont le début remonte à 1961.

Dans les antécédents :
— on note qu'à 26 ans, il pesait 67 kg, et que son poids était encore de 63 kg en septembre 1962, moment où les troubles actuels ont vraiment débuté.
— Le malade déclare enfin, que jusqu'à l'âge de 58 ans, il avait quelques habitudes éthyles.

L'examen fait ressortir les éléments suivants :
— malade cachectique, pesant 45,5 kg, pour une taille de 1,65 mètre.
— palpation épigastrique douloureuse, mais signe de Mallet-Guy négatif. Foie non augmenté de volume. Aorte abdominale indurée et douloureuse, aux battements cependant accentués.
— diminution des battements des artères des membres inférieurs ; oscillations artérielles, très réduites au niveau des mollets.

L'étude radiologique a fait apparaître :
— *une lithiase pancréatique* diffuse, caractérisée par de nombreuses calcifications, nettement dans l'axe du pancréas, de la taille d'un grain de chenevis, mais confluentes et denses dans la région céphalique.

— en outre, *calcification rubannée* de l'aorte abdominale ; calcification de l'artère mésentérique supérieure, et des artères fémorales ; mais décalcification du rachis lombaire et du bassin.

Les examens biologiques,

— à côté d'une glycémie à 2,10 g, avec traces de sucre dans les urines, et d'une amylasurie à 55 u. Wolgemuth,

— ont été dominés par *les fluctuations assez notables du métabolisme phosphocalcique, qui ont pu causer « de sérieuses difficultés pour conclure »* ;

• les chiffres ont bien souvent été normaux :
- une calcémie à 100 mg ‰ ;
- cinq calcémies abaissées, à 90, 94, 96, 94 et 84 mg ‰ ;
- quatre phosphorémies à 30 mg ‰ ; une à 32 mg ‰ ;
- une calciurie des 24 heures très souvent basse : 120, 110, 110, 91, 126, 118, 93, 166, 180, 147, 132, 116, 150 mg/24 heures.

• Cependant on a pu relever :
- 3 chiffres de calcémie, nettement au-dessus de la normale 124 mg, 106 mg et 108 mg ‰ ;
- une calciurie accrue à 2 reprises : 670 mg, et 2.831 mg ;
- 3 phosphorémies à 29, 28 et 26 mg ‰.

En résumé,

on se trouvait en présence d'une lithiase pancréatique, ayant entraîné une véritable cachexie, et qui se compliquait d'un diabète sucré, et d'une artérite. Les données biologiques évoquaient un syndrome d'hyperparathyroïdie.

Si le diabète sucré était facilement équilibré par 26 u. d'insuline, le reste du tableau clinique n'était nullement amélioré par le traitement médical (régime sans lipides, extraits pancréatiques), *si bien que l'exploration chirurgicale des parathyroïdes, en vue d'une parathyroïdectomie est décidée.*

L'intervention est pratiquée le 3 mai 1963 :

elle consiste en la résection de la moitié de la parathyroïde supérieure droite, qui est *nettement hyperplasique,* et en l'ablation des 2 parathyroïdes inférieures qui sont d'aspect normal.

Donc : *parathyroïdectomie de réduction,* qui s'est déroulée sans aucun incident.

Histologiquement, la parathyroïde supérieure droite, s'est révélée normale. Les autres n'ont pas été examinées.

Le 8 mai 1963, ce malade passe a nouveau en médecine, où l'on note des signes évidents d'amélioration.

Dès le début : *reprise de l'appétit,* qui se maintiendra *excellent, et disparition quasi totale et immédiate des douleurs.*

Par la suite, ce malade ne cessera de faire des progrès, si bien qu'en *novembre 1964,* son état est très satisfaisant.

— Son poids a suivi une courbe ascendante, passant de 53 kg fin juin 1963, à 61 kg en novembre 1964.

— Les *douleurs épigastriques* nous l'avons vu, se sont rapidement *atténuées.* En fait, elles se manifesteront encore, *très estompées,* en raison sans doute de certaines ingestions intempestives de nourriture. Mais à partir d'avril 1964, elles *disparaîtront,* pour ne plus se manifester jusqu'à l'examen du mois de novembre 1964.

— *Le diabète sucré* s'améliora lui aussi.

• Au lendemain de la parathyroïdectomie, nous avons pu supprimer le régime de réduction des glucides.

- Laissé à la même dose d'insuline (26 unités), la glycémie est ainsi restée à 0,90-0,96 jusqu'au 28 juin 1963. A cette date, nous avons décidé d'arrêter l'insuline, et avons prescrit 1 g de tolbutamide par jour...
- En juin 1964, 1 g de tolbutamide et 10 u. d'insuline : la glycémie était alors de 1,02 g.
- En novembre 1964, glycémie de 1,35 g avec 1,50 g de tolbutamide. A aucun moment, on ne devait trouver de sucre dans les urines.

— *Le métabolisme phospho-calcique et magnésien,* a été étudié dans les suites de l'intervention.

- La calcémie s'est nettement abaissée au début, pour se normaliser en juin, tandis que la phosphorémie se relevait.
- La magnésémie est montée à 31 mg/1.

— Enfin, à partir de septembre 1963, *ni crampes musculaires, ni claudication intermittente.*

OBSERVATION N° 10

Elle est présentée par Vœgtlin et collaborateurs dans le numéro d'octobre 1963 du *Strasbourg Médical* et fait suite à la première observation déjà rapportée (observation n° 6), dans le cadre « Adénome parathyroïdien et Pancréatite chronique calcifiante ».

Elle illustre un point particulier de discussion sur lequel nous reviendrons et concernant l'indication de la parathyroïdectomie.

Monsieur Henri Maill.,

a 50 ans, quand il est hospitalisé en janvier *1958,* pour crises épigastriques douloureuses et amaigrissement. Le diagnostic de *pancréatite* est aussitôt évoqué, en raison d'importantes déformations de cadre duodénal et d'une steatorrhée à 14,95 %.

De 1959 à 1962, l'affection ne se signale que par des selles fréquentes, abondantes et grasses.

Le syndrome douloureux abdominal, se rallume en août 1962 ; puis devient permanent et intolérable en janvier 1963.

Le déficit pancréatique externe et interne est évident.

Nombreuses calcifications, disséminées dans le corps et la queue du pancréas.

La calcémie moyenne, est de 96 mg ‰, et *la phosphorémie de 29 mg ‰.*

En raison de la persistance du syndrome douloureux et de l'échec des traitements médicaux, UNE INTERVENTION SUR PARATHYROÏDES EST DÉCIDÉE LE 19 MARS 1963.

« Les 4 parathyroïdes sont normales d'aspect et de taille.
— Ablation des 2 glandes parathyroïdes à gauche ». Sous couvert de zymofren, les suites opératoires sont bonnes.

— La calcémie ne montre aucune variation significative (moyenne : 100 mg/litre), *mais la phosphorémie a légèrement augmenté* (moyenne 42 mg ‰).

Histologiquement : parathyroïde de structure subnormale.

En 3 mois : le poids augmente de 11 kg.

Les douleurs ont disparu aussiôt après l'intervention. Vu le 9 juillet, il allait bien. La steatorrhée est en nette régression.

L'OBSERVATION DE RUBENS-DUVAL SERA LA DERNIÈRE OBSERVATION DE CE CHAPITRE. Nous lui donnons sa place ici, car *elle souligne tout aussi bien :*

Les difficultés de *diagnostiquer* l'adénome parathyroïdien ce qui a amené d'*intéressantes discussions ;*

Comme celles de le *localiser :*

Méconnu lors de l'intervention chirurgicale, il fut *retrouvé à l'autopsie.*

Cet adénome occupait le même siège, que celui qui fut découvert opératoirement, chez notre malade, M. Quer., lors de la deuxième intervention.

OBSERVATION N° 11

Elle a paru en 1960, dans la Semaine des Hôpitaux.

« Une ostéose parathyroïdienne de symptomatologie osseuse et biologique atypique, avec localisations viscérales prédominantes » par Rubens-Duval, Villiaumey, et Segresta.

Les commentaires qui s'y attachent, méritent aussi d'être rapportés.

C'est un malade de 63 ans, qui est transféré en 1958, dans le service de Rubens-Duval, pour une décalcification diffuse, ET QUE PRÉCÈDE UNE LONGUE HISTOIRE PATHOLOGIQUE, DONT LE VOLUMINEUX DOSSIER S'EST CONSTITUÉ en étapes successives dans une dizaine de Services parisiens.

Tout semble commencer en 1955, où *une hématurie* fait reconnaître une papillomatose bénigne, qui est électrocoagulée.

Les troubles urinaires s'amendent. Cependant peu après, une *nouvelle hospitalisation* s'impose pour une altération de l'état général, *anorexie, vomissements,* et surtout *amaigrissement :* avec, en moins d'un an, passage de 60 à 49 kg.

— On élimine à nouveau le cancer.

— On constate l'existence d'une *pyurie à colibacilles,* et d'*une azotémie à un gramme/litre.*

— Surtout, on évacue *un phlegmon péri-rectal,* par voie transanale. Tous les troubles lui sont attribués. On estime le malade guéri.

Trois mois plus tard, *nouvelle hospitalisation* dans un état identique. C'est alors qu'une urétéro-pyélographie-rétrograde, montre à côté d'images pyélo-calicielles normales, *une forte décalcification du rachis, avec tassement évident de L2 L3.*

— Dès lors, on prête attention à l'*appareil ostéo-articulaire du malade,* bien que depuis des années, il marchait péniblement, attribuant lui-même cette gêne, à un traumatisme datant de 1938, avec fracture du bassin.

— L'exploration radiologique montre une raréfaction du massif trochantérien droit, et *du crâne,* ce dernier parsemé de microgéodes avec *3 ou 4 lacunes* plus volumineuses.

— La calcémie est normale (100 mg), tout comme le myélogramme. La protidémie est à 54 g. La phosphorémie est à 21 mg. Il semble qu'on ait éliminé les diagnostics de Kahler et d'ostéose parathyroïdienne.

Et le malade fut transféré en urologie, *pour néphrite ascendante* par papillomatose, *et lithiase vésicale,* surinfectées.

En 1957, 3 ans après, il est revu à l'Hôtel-Dieu, toujours amaigri, pâle, anorexique, très fatigué, se plaignant *d'épisodes douloureux abdominaux,* avec nausées, et alternances de diarrhée et de constipation.

— L'infection urinaire persiste à tous les examens.

— Cette fois-ci, *le tassement vertébral,* intéresse D12.

Avant-dernière hospitalisation, elle se fait en chirurgie :

— initialement, pour 2 fractures à un mois d'intervalle — diaphyse fémorale gauche et col fémoral gauche —, à l'évidence pathologiques — ;

— secondairement, devant l'existence d'*un nodule arrondi, de la grosseur d'une noix, dans la région thyroïdienne droite, latéro-trachéal, mobile à la déglutition, et indolore. Une intervention* est entreprise pour étayer le diagnostic de maladie de Recklinghausen. Le 2 mars 1958, on explore la région, et on enlève un fragment de tissu, que l'histologie montre être *un nodule thyroïdien.*

En juin 1958, ce malade est admis chez Rubens-Duval, très amaigri, *anorexique, nauséeux en permanence,* et présentant *une diarrhée,* d'abord intermittente, puis continue.

— L'exploration radiologique :
  • crâne, troué d'une dizaine de géodes, bien dessinées, du volume d'un pois environ :
  • aucune lésion faciale, ou de la mandibule, des membres supérieurs, du gril costal, du rachis cervical ou dorsal.
  • Décalcification des dernières dorsales, *surtout D12 et L3, aplaties en* galette, et affectant intensément *le bassin.*
  • Fémurs,
    - outre l'incurvation et les traits de fracture ;
    - radiotransparence diffuse, avec corticale très amincie ;
    - calcification artérielle bien visible.

— Le diagnostic de *myélomatose décalcifiante diffuse,* est rapidement écarté, tant devant une évolution si longue, qu'au vu des examens complémentaires.

— D'ailleurs, *un forage-biopsie de la crête iliaque,* montre une ostéoporose fibreuse, avec remplacement de la moelle hématopoiétique par un tissu fibrillaire, riche en fibrocytes, avec simultanément une activité ostéoclastique considérable, et une assez forte activité ostéoplastique.

— Ce qui éliminait, s'il en était encore besoin, les formes décalcifiantes diffuses du plasmocytome ou d'une ostéose cancéreuse métastatique, de même que les ostéopathies métaboliques majeures : ostéoporose et ostéopathies.

ON NE POUVAIT VRAIMENT DISCUTER QUE DEUX DIAGNOSTICS :

Maladie de Recklinghausen compliquée d'insuffisance rénale ;

Ostéodystrophie rénale, conséquence de la néphrite ascendante, et compliquée d'hyperparathyroïdie secondaire.

Tous les examens vont tendre à assurer l'une ou l'autre de ces 2 hypothèses.

L'ostéodystrophie, d'origine rénale, où interviendrait une hyperplasie réactionnelle des parathyroïdes, méritait en effet, d'être discutée :

— L'histoire clinique semblait plaider en faveur de l'intervention successive de causes urinaires d'abord, puis rénales, puis métaboliques.

— La néphropathie était indiscutable : azotémie à 1 g ‰, et élimination uréique urinaire réduite à 5 g ‰ ; et l'exploration fonctionnelle révélait une atteinte tubulaire plus importante, que celle du glomérule.

— En fait, l'aspect radiologique dans ce cas, aurait été alors une ostéomolacie rachidienne discrète, plus qu'une grande décalcification étendue à tout le squelette.
Et les lacunes osseuses, comme l'hypophosphorémie du début, ne permettaient pas d'hésiter.

— Et si la lithiase urinaire a été ici une lithiase à localisation vésicale, il est logique de penser que l'excès de calcium a précipité, là où il a trouvé un point d'appel : en l'occurrence, la vessie papillomateuse.

Sur un plan immédiat pratique, *colibacilles et entérocoques* étant décelés dans le culot urinaire, et puisqu'ils sont sensibles à la streptomycine et aux cyclines, on les prescrit ; tandis que tout en appréciant le retentissement de cette infection urinaire, *on explore le métabolisme phospho-calcique très perturbé.*

Exploration statique, et en partie dynamique, qu'interrompt *la mort du malade.*

L'autopsie retrouvera *l'adénome* responsable.

En fait, le diagnostic pouvait déjà être porté, sur la conjonction : des stigmates d'ostéolyse, déjà vus, *et de la fuite rénale du phosphore.*

— La fuite phosphorée était déjà consignée en 1955, où on notait une hypophosphorémie à 21 mg, retrouvée en février 1957 : 23 mg, et en mars 1958 : 24 mg ; mais, qui avait disparu en mai-juillet 1958 (32-33 mg).

— Pour apprécier la fuite rénale du phosphore, masquée par l'insuffisance rénale, il suffisait :
- d'une part d'établir le rapport P sanguin/P urinaire qui était très élevé (46 et 62 au lieu du chiffre normal de 16).
- d'autre part, de se reporter au test de Chambers, qui détermine le taux de réabsorption tubulaire du phosphore. Il est, chez le sujet normal, de 85 %. Dans l'hyperparathyroïdie, sans insuffisance rénale, il s'abaisse à 65 % en moyenne, avec des chiffres extrêmes de 40 %.
Chez ce malade, l'imperméabilité glomérulaire, dénoncée par l'abaissement important de la clearance à l'inuline, doit amener un facteur de correction, mais le taux très bas de 26 %, ne laisse aucun doute, quant à l'existence d'un trouble électif de la réabsorption des phosphates.

— Enfin, lors de l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, la phosphaturie ne s'est pas abaissée, sans doute parce que l'hypersécrétion parathyroïdienne était trop importante, pour pouvoir être freinée.

L'AUTOPSIE ET L'HISTOLOGIE, APPORTÈRENT LES ÉLÉMENTS SUIVANTS :

Reins : un peu gros et pâles : pas de lithiase. Néphrite tubulaire interstitielle d'origine ascendante. Lésions tubulaires prédominantes. Quelques images de sclérose glomérulaire.

Vessie papillomateuse.

Dans le bloc thyro-cervical, on découvre facilement *un adénome* parathyroïdien de 2 cm de diamètre environ, en arrière du pôle inférieur du lobe droit de la thyroïde, plaqué contre l'œsophage.

Pancréas : pancréatite chronique interstitielle, caractérisée par *une sclérose péricanaliculaire* et péri-lobulaire. Certains lobules sont le siège de lésions de *nécrose.* La plupart *des canaux excréteurs* sont *obstrués* par des *concrétions calciques ;* ils sont en outre *dilatés* et leurs parois présentent par places, des lésions d'effraction.

Dans certaines zones, le tissu pancréatique exocrine, a complètement disparu, et seuls subsistent les îlots de Langerhans.

RÉFLEXIONS DES AUTEURS, SUGGÉRÉES PAR LA DÉCOUVERTE POST-MORTEM DE CETTE ATTEINTE PANCRÉATIQUE.

Elle explique certains symptômes observés du vivant du malade. En dehors de l'anorexie, des nausées et des vomissements, il présentait en effet des épisodes douloureux abdominaux, et surtout une diarrhée chronique, qu'on peut interpréter facilement, après avoir constaté *l'augmentation du volume* du pancréas, la dilatation *des canaux excréteurs ;* leur obstruction par *des calculins ;* les foyers de *nécrose pancréatique récente,* alternant avec les aires de *sclérose interstitielle ancienne.*

Dans un autre ordre d'idées, on se souvient que *la calcémie du malade était normale.*

— L'intervention *d'un facteur pancréatique,* peut l'expliquer partiellement.

Le déficit de la sécrétion pancréatique externe, probable d'après les lésions, a pu déterminer un défaut d'absorption intestinale du calcium.

On sait qu'une hypocalcémie, accompagnée de manifestations ostéomolaciques peut s'observer au cours de diarrhée chronique, dont certaines sont liées précisément à ce déficit sécrétoire.

— Bien entendu, ce facteur pancréatique n'a pu intervenir qu'à titre complémentaire, tout comme *la fixation accrue de calcium sur le tissu ostéoïde néoformé.*

— Et c'est essentiellement *l'insuffisance rénale* qui semble l'élément majeur pour expliquer le maintien de la calcémie, à un taux normal.

- Toute néphropathie chronique, comporte un défaut d'excrétion des phosphates, mais aussi une hypocalcémie paradoxale, qui serait liée à l'hypercalcie fécale (Litchtwitz et collaborateurs). Cependant, notons qu'en 1955, la calcémie était à 100 mg ‰, mais la protidémie étant de 54 g ‰, il s'agissait en fait d'une hypercalcémie relative.
- Un second mécanisme peut encore être suggéré ; en effet, l'insuffisance rénale détermine une rétention des phosphates. Dès lors, la réduction progressive de l'hypophosphorémie par le barrage rénal, a contribué quelque peu, à la mise au repos de l'activité sécrétoire des parathyroïdes.

IV

INCIDENCES ET CARACTERES DES ULCERES ET DES PANCREATITES AU COURS DE L'HYPERPARATHYROIDIE

DE L'INCIDENCE DE L'ULCÈRE DE CELLE DES PANCRÉATITES DANS L'HYPERPARATHYROIDIE

Caractères particuliers

De l'incidence de l'ulcère.

Nous avons rappelé au début,

comment en 1946, Rogers, de la Mayo Clinic, publiait 2 cas d'ulcères duodénaux où l'hyperparathyroïdisme était seulement reconnu à l'autopsie.

Un an après, Rogers, Keating, Morlock et Parker rapportaient de nouveaux cas.

A leur tour, Shallow et Fry, en 1948, citent l'association d'un ulcère duodénal et d'un adénome parathyroïdien.

Berlin, en 1949, retrouve un ulcère de l'œsophage, et un ulcère duodénal, dans un cas d'hyperplasie primitive des glandes parathyroïdes associée à une polycithémie de type splénomégalique.

Carpenter, en 1954, souligne à propos d'un cas d'hyperparathyroïdie avec insuffisance rénale et ulcus, les difficultés diagnostiques avec le syndrome de Burnett.

Un cas semblable fut publié par Pearl et collaborateurs, en 1962.

Citons également les observations de : Elkeles (hyperparathyroïdisme tumoral, coexistant avec ulcères gastriques et duodénal, 1953) ; de Fogh et Anderson (1954) ; de Albrigh et Kerr (1952), de Bogdonoff en 1956 ; de Chodack et Attie (ulcère : manifestation d'un hyperparathyroïdisme primitif (1961).

Dans une étude très récente et des plus complètes, Pyrah et collaborateurs, ont posé, une fois de plus, le problème de cette incidence ulcéreuse.

« La question est soulevée », disent les auteurs, « pour savoir *si l'hyperparathyroïdisme peut dans une certaine mesure, prédisposer* la formation d'un ulcère, *ou si la coexistence de ces 2 états, chez un même individu, est accidentelle*, particulièrement si on considère que l'ulcère duodénal est un trouble si fréquent, à l'incidence particulièrement élevée, parmi la population moyenne, *ou, si ces 2 propositions* peuvent s'appliquer dans une proportion, certes encore non déterminée de malades. »

« Qu'il y ait une interrelation entre les 2 maladies semble très suggestif à la lecture des observations, où l'extirpation de l'adénome parathyroïdien, guérit l'ulcère qui avait résisté à toutes les thérapeutiques »,

estiment *Lebacq, Verhagen, Vandenbrock, 1963, qui citent* dans les actualités gastro-entérologiques belges :

Schneider et Robenett 1951 : diagnostic d'un hyperparathyroïdisme non évident ;

Saint-Goar 1957 : symptômes gastro-intestinaux, indices d'un hyperparathyroïdisme primitif ;

Tsumori 1955 : hyperparathyroïdisme chez un adolescent, associé à un ulcère ;

Crawford et collaborateurs 1956 : 3 cas inhabituels d'hyperparathyroïdisme ;

Agna et Goldsmith 1958 : hyperparathyroïdisme primitif associé avec un ulcère ;

Hellstromm 1959 : hyperparathyroïdisme et ulcère gastro-duodénal ;

Frame et Haubrich 1960 : ulcère et hyperparathyroïdisme.

L'APPRÉCIATION EXACTE DE LA FRÉQUENCE DE CETTE ASSOCIATION, EST IMPOSSIBLE.

Elle varie avec l'étude des différentes séries de malades. Cependant, l'examen de plusieurs séries de malades, donne *une idée approximative de cette incidence.*

Haynes, en 1950, se reportant aux hyperparathyroïdismes prouvés de la Mayo Clinic, trouve que *24 %* des malades ont, ou, ont eu un ulcère confirmé (plusieurs avaient été opérés). En plus, 15 à 20 % de malades ont présenté des symptômes suggestifs d'ulcères, qui ne furent cependant pas affirmés.

Murphy et Bell, 1952 : rapportent 2 cas d'ulcères duodénaux, dans un groupe de 25 cas sûrs d'hyperparathyroïdisme, soit *8 %.*

Howard et collaborateurs, 1953, au John Hopkins Hospital, de Baltimore, en trouve *15 %.*

Saint-Goar, en 1954, dans une première série de 136 cas d'hyperparathyroïdisme primitif, provenant du Massachusset's General Hospital trouva un ulcère chez 11 malades (*8,8* %), bien que chez deux d'entre eux, l'ulcère n'était pas prouvé radiologiquement.

Saint-Goar, dans un second travail, en 1957, portant sur 45 cas, redonne ce pourcentage d'ulcères radiologiquement décelés, mais *12,9 %* des malades présentaient des malaises subjectifs, évocateurs d'ulcère.

Moser, 1958, sur 36 hyperparathyroïdismes primitifs incontestables trouvait 3 malades ulcéreux (2 ulcères duodénaux — un gastrique) — soit en pourcentage : *8,4 %.*

Hellstromm, 1959, nota que sur 121 cas personnels d'hyperparathyroïdisme primitif, l'ulcère gastrique ou duodénal, se rencontrait chez 14 malades (11,5 %), chiffre minimum, disait-il puisque dans certains cas probables, la présence de l'ulcère n'avait pas été vérifiée radiologiquement.

Ostrow, en 1960, a apporté une très importante contribution, tant pour une statistique personnelle, que par une revue considérable de la littérature médicale.

— Sur 39 malades personnels, un ulcère gastro-duodénal, a été retrouvé 3 fois (7,7 % des cas).

— Dans les 429 cas d'hyperparathyroïdisme primitif pris au hasard de la littérature, et où l'hyperparathyroïdisme a été affirmé histologiquement, et où l'ulcère a été affirmé ou infirmé radiologiquement, l'incidence ulcéreuse a été de *9,1 %.*

C'est un chiffre très voisin, de *9,8 %* d'ulcères, que donne Black (1960) sur 161 cas d'hyperparathyroïdismes opérés entre 1952 et 1957.

De son côté, Cope, a trouvé 19 cas d'ulcère, sur les 230 malades opérés au Massachusset's General Hospital, ce qui fait *8,6 %*.

Quant à Keating, 1961, il rapporte *15,5 %* d'ulcères, parmi les 380 cas de la Mayo Clinic.

En 1962, Hellstromm et Ivenak, sur 138 malades, trouvent *11,7 %* d'ulcéreux.

En 1963, sur 34 cas personnels, Lièvre, Chigot, Bloch-Michel, ont observé 2 cas d'hyperparathyroïdisme, dont le début fut marqué par des troubles digestifs, longtemps isolés, constituant un syndrome ulcéreux, avec signes radiologiques d'ulcère duodénal, douteux dans un cas, et nets dans l'autre, soit un pourcentage voisin de *6 %*.

Dans une revue personnelle de 68 cas, Pyrah a trouvé un ulcère duodénal, présent chez 5 malades, et probable chez 3 autres malades, soit de *7,3 à 11,8 %*.

Soit, en faisant la moyenne de tous les pourcentages cités : *9,3 %*.

FACE A CE CHIFFRE MOYEN DE 9,3 %, QUELLES SONT ALORS LES INCIDENCES :

de l'ulcère, dans la population dite normale ?

de l'hyperparathyroïdisme, dans la population des ulcéreux ?

Il est tout aussi impossible de répondre par des chiffres précis, car là aussi, les variations s'observent avec les séries.

Dans le premier cas, fréquence de l'ulcère dans la population moyenne.

— Ellison et collaborateurs sur 20.000 autopsies, trouvent 812 cas d'ulcères (4,6 %).

— Hellstromm, trouve une incidence qui approche de celle des différents groupes de malades hyperparathyroïdiens. Cependant cette incidence, tout particulièrement chez l'homme, reste de beaucoup inférieure.

— Ostrow, pour sa part, considère que la fréquence de l'ulcère en général, n'est que de peu inférieure à celle des ulcères certains des hyperparathyroïdies.

— Ainsi comme le dit Pyrah, « l'exacte relation entre ulcère duodénal et hyperparathyroïdisme primitif, ne peut être considérée comme étant définitivement établie, et il y a place à enquête ultérieure. Mais il semble bien que les chiffres penchent *en faveur d'une relation particulière entre les deux conditions* ».

Quant à l'incidence de l'hyperparathyroïdisme, chez tout ulcéreux venu, elle reste également d'appréciation difficile.

— 17,1 % de cas d'anomalies des parathyroïdes, à l'autopsie de 426 ulcéreux, si l'on en croit Beggart et Willis.

— Frame et Haubrich, recherchant un hyperparathyroïdisme, *en dosant systématiquement la calcémie de 300 cas d'ulcères,* trouvent 4 cas connus et déjà opérés d'hyperparathyroïdisme, mais découvrent de plus, 4 cas d'hyperparathyroïdisme certain, lesquels n'avaient pas été suspectés sur d'autres éléments.

- Parmi deux, des quatre malades, le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme fut radiologique, tandis que dans les 2 autres cas, le diagnostic ne fut que clinique.
- Dans un cas, une lithiase rénale fut aussi découverte, et dans un autre cas, ce fut une néphrocalcinose.
- Au total, sur 300 ulcéreux, 8 cas d'hyperparathyroïdie, soit 2,6 %. *C'est peu ; c'est suffisant, pour un dosage systématique* du calcium et du phosphore, qui seul, peut mener à la découverte d'un hyperparathyroïdisme, dont le traitement conditionnera l'avenir du malade.

— Poussant plus loin, leur recherche systématique de l'hyperparathyroïdie, *dans les séries d'ulcéreux,* Fromm et collaborateurs en 1959, ont mis en évidence *un trouble de la réabsorption tubulaire du phosphore,* qu'ils attribuent à la parathyroïde ; et ils concluent *qu'il doit exister une relation entre l'hormone parathyroïdienne et l'ulcère.* Ils montrent, dans leur série, que les clearances du phosphore et du calcium, sont toutes deux plus élevées chez les ulcéreux que chez les sujets normaux.

— A leur tour, Lebacq et collaborateurs, constatent, que, si les épreuves biologiques, mises en œuvre pour assurer le diagnostic d'hyperparathyroïdie, ne permettent pas de conclure à un tel dérèglement hormonal, chez les ulcéreux, les chiffres obtenus, sans atteindre des valeurs nettement pathologiques, sont orientés dans le sens de l'hyperfonctionnement parathyroïdien (notamment, réabsorption tubulaire du phosphore).

Telles sont les données essentielles, concernant la place de l'ulcère, dans l'hyperparathyroïdie.

QUANT A SA TOPOGRAPHIE, TOUS LES AUTEURS S'ACCORDENT A RECONNAITRE QUE LE SIÈGE ULCÉREUX LE PLUS FRÉQUENT, EST DUODÉNAL.

Dans les 34 cas collectés par Hellstromm (1959), l'ulcère est :
— duodénal, 22 fois ;
— gastrique, 7 fois ;
— double, 2 fois ;
gastrique et duodénal, dans un cas ;
duodénal et jejunal, dans l'autre cas.
— Il reste de siège imprécis, dans 3 cas.

Dans le groupe des 52 cas, y compris leurs 5 cas personnels, rapportés par Wilder, Frame, et Haubrich, la répartition a été la suivante :
— duodénal, 41 cas ;
— gastrique, 9 cas ;
— gastrique et duodénal, 2 cas ;
— œsophagien, 1 cas ;
— jejunal, 4 cas.

Ces derniers étaient associés à un ulcère gastrique et un ulcère duodénal, et ces malades furent ultérieurement reconnus porteurs d'adénomes pancréatiques.

Quant a la nature même de la parathyroïdie pathologique,

c'est *plus souvent une hyperplasie diffuse des 4 glandes parathyroïdes, qu'un adénome,* compte tenu de la plus grande fréquence de ce dernier, en matière d'hyperparathyroïdisme.

Il en est ainsi des 2 premiers cas rapportés par Rogers.

Dans les 34 cas d'Hellstromm (provenant de la littérature), on trouve la répartition suivante :

— adénome (unique, double ou triple), 15 ;
— hyperplasie diffuse, 14 ;
— carcinome, 2 ;
— 4 cas non précisés.

De leur côté, Albright et Kerr (1952) reprirent 28 cas d'hyperplasie primitive des parathyroïdes, parmi lesquels, il y avait 4 cas certains d'ulcère duodénal (14,5 %).

Ceci dit, des cas isolés d'adénomes parathyroïdiens, associés à un ulcère gastrique ou duodénal, ont été décrits, et nous en avons nous-mêmes, rapportés.

La répartition de l'atteinte ulcéreuse, selon le sexe, donne des chiffres concordants.

Dans l'hyperparathyroïdisme, *la proportion des ulcères chez l'homme,* l'emporte de beaucoup sur la fréquence de l'ulcère chez la femme, *bien que l'hyperparathyroïdie soit plus commune chez la femme.*

Des 121 malades personnels d'Hellestrom (1959),

— la proportion s'établissait ainsi :
  • 10 ulcéreux étaient des hommes (28,6 %) ;
  • 4 ulcéreux, des femmes (4,6 %) ;
— tandis que la proportion de l'ensemble du groupe de 121 malades, donnait :
  • 35 malades, du sexe masculin : 29 % ;
  • 86 malades, du sexe féminin : 71 %.

De même, dans le groupe des 52 malades, collectés par Wilder, Frame, et Haubrich (1961), dans lequel, ulcère et hyperparathyroïdisme primitif coexistaient, le rapport de sexe a été de 2 ulcères chez l'homme, contre 1 ulcère chez la femme.

On se souvient que de son côté, Ostrow, réunissant 429 malades, avait trouvé un pourcentage de 10 % d'ulcères. Là encore, l'ulcère était plus fréquent chez l'homme, puisque 14 % des malades hommes étaient porteurs d'un ulcère, alors qu'il n'y avait que 6,2 % de femmes ulcéreuses.

Le plus intéressant de toute cette confrontation, nous semble en fait, être *l'âge auquel l'ulcère* peut être diagnostiqué, et *l'âge où l'hyperparathyroïdisme* est reconnu.

Des 121 malades, étudiés par Hellstromm,

— le moment où l'hyperparathyroïdisme est diagnostiqué, se situe entre 36 et 62 ans ;
— tandis que l'âge où les symptômes ulcéreux se manifestent pour la première fois, varie entre 20 et 51 ans.

Ainsi, les signes de l'ulcère apparaissent habituellement plus tôt, que la plupart des sympômes communs de l'hyperparathyroïdie.

Hellstromm trouva aussi *cette antériorité de l'ulcère,* dans les 34 cas qu'il a repris de la littérature.

De même, longtemps isolés, furent les symptômes ulcéreux des 2 malades de Lièvre, Chigot, Bloch-Michel.

Et chez deux, des 3 ulcéreux des 39 cas personnels d'Ostrow, l'ulcère n'a pas été retrouvé pendant la période des investigations, assurant le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme, mais avait existé auparavant.

ENFIN, SANS PRENDRE PARTI SUR LA PATHOGÉNIE, TRÈS CONTROVERSÉE, pour expliquer la survenue d'ulcères au cours de l'hyperparathyroïdisme, nous aimerions apporter au débat, les interventions suivantes .

Certes, comme le dit Barre (1936), « la parathormone, la vitamine D, le calcium intraveineux, n'ont jamais permis de reproduire un ulcère expérimental. *Des doses élevées d'extrait parathyroïdien,* peuvent provoquer *une hyperhémie,* avec pétéchies, hémorragies du fond gastrique ».

De son côté, Lièvre (1957), cherchant une interprétation physiopathologique, rappelle :

— « Dans l'intoxication aiguë du chien, les vomissements, la diarrhée, les hémorragies, hématémèse et melaena, sont habituels. Donc, les crises gastriques, observées en clinique, indépendamment des ulcères, répondent vraisemblablement à des décharges d'hormone parathyroïdienne.

— L'intoxication, par *injection intraveineuse de calcium* (Collip, 1936), détermine aussi *une hyperhémie* digestive intense, et l'intolérance gastrique et intestinale.

— Schiffren (1942), analysant les effets de la parathormone et de la parathyroïdectomie, sur l'estomac du chien, constate que *la parathormone augmente la pepsine,* et que la parathyroïdectomie la diminue.

— Rutishauser et Majuo (1933), étudiant les protéases sanguines, chez le chien intoxiqué par l'extrait parathyroïdien, ont trouvé dans tous les cas, une *augmentation importante de l'activité protéolytique sérique, après injection de parathormone.* Or, le pH optimum de cette action fermentaire, correspond exactement à celui du pepsinogène. Les auteurs en concluent que ces ferments sont analogues, sinon identiques au pepsinogène. Ils étudient alors l'estomac des chiens et constatent une *hyperhémie du fundus* avec des pétéchies, ainsi qu'*une nécrose des glandes fundiques, et enfin, un dépôt calcaire intraglandulaire.*

On peut en déduire, que la nécrose glandulaire gastrique, est à l'origine de l'augmentation du pepsinogène du sang, et d'autre part, que l'injection de parathormone provoque une nécrose des glandes de la muqueuse gastrique. »

On peut, en tout cas, comme le suggère Barre, penser « *que la parathormone en excès diminuerait les moyens de défense de la muqueuse gastrique* ».

Nous avons également rapporté précédemment les conclusions de Fromm (1959), trouvant des clearances du phosphore et du calcium, plus élevées chez l'ulcéreux, en dehors de tout hyperparathyroïdisme, que

chez les sujets normaux ; orientant ainsi dans le sens d'un hyperfonctionnement parathyroïdien, dans la genèse de l'ulcère ; orientation également retrouvée par Lebacq et collaborateurs (1963).

De l'incidence des pancréatites.

Nous avons vu initialement, comment l'hypothèse d'une relation étiologique, unissant les pancréatites et l'hyperparathyroïdisme, devait finalement être énoncée en 1957, par Cope, Culver, Mixter, et Nardi.

Il est certain que les pancréatites (sans préjuger de leur aspect anatomoclinique) représentent *une complication beaucoup moins fréquente, que l'ulcère.* Les statistiques à l'appui, sont toutefois moins nombreuses.

Voici ce qu'en dit Mixter, en 1962 :

— Au Massachusset's General Hospital, la pancréatite a été rapportée au moins 11 fois sur 150 cas affirmés d'hyperparathyroïdisme, rencontrés depuis 1950, soit un pourcentage de 7 %.

— Kyle, rapporte que sur 40 malades hyperparathyroïdiens, vu par lui, au moins 5 d'entre eux, présentaient une pancréatite, soit approximativement (12 %).

Mais en 1964, l'incidence des pancréatites, dans l'hyperparathyroïdisme primaire, paraît être la suivante (Razafinarivo) :

— environ 2,6 % à la Mayo Clinic ;

— et 2 % au Massachusset's General Hospital.

Les meilleurs éléments concernant les divers aspects des pancréatites, au cours de l'hyperparathyroïdisme, nous les trouvons dans le travail de Mixter, Keynes et Cope.

Dans ce rapport,

11 cas de pancréatite et d'hyperparathyroïdisme associés, proviennent du groupe des malades du Massachusset's General Hospital. Les deux premiers de ces 11 cas, sont ceux rapportés par Cope et Mixter, en 1957, quand ils énoncent leur postulat « la pancréatite, clé du diagnostic de l'hyperparathyroïdisme ».

51 cas supplémentaires, pris dans la littérature, attirent l'attention des auteurs.

« Sur ce total de 62 malades, seulement 17 cas avaient été rapportés avant 1956, quand l'importance de cette association fut formulée pour la première fois. »

Le premier point a préciser, concerne l'aspect clinique des pancréatites.

Toutes les variétés de pancréatite, sont représentées dans la série entière de Mixter, et certains malades qui offraient *tel aspect particulier, ont ensuite été vus à un autre stade évolutif.* Ceci est tout aussi vrai pour les formes à pancréatite calcifiante, que nous reprendrons dans un chapitre proche.

Dans le cadre des pancréatites aiguës,

— 3 des malades de Mixter, firent une pancréatite aiguë, qui n'était ni une rechute, ni de nature post-opératoire (observations V, VI et IX). Nous avons rapporté le cas V (observation n° 2). On trouve encore 18 exemples parmi les autres cas colligés.

— Les pancréatites aiguës post-opératoires, l'ont été dans des circonstances variables. Nous reverrons à la fin de ce travail cet aspect très intéressant des complications de l'hyperparathyroïdisme.

C'est le propre des pancréatites *de récidiver*, et de s'aggraver, *a fortiori* s'il existe un hyperparathyroïdisme, pour entretenir la pancréatite.

Dans *ce groupe des pancréatites recurrentes*, aux rechutes aiguës, ou un peu moins sévères, se trouvaient 3 des malades de Mixter (cas II, X, et XI). Nous avons donné deux de ces 3 observations (les observations 3-XI, et 8-X) tandis que 10 malades, se retrouvaient dans le groupe restant.

On peut enfin diviser *les pancréatites chroniques*, en 2 groupes : celles *latentes ;* celles *douloureuses.*

— Les pancréatites sans phénomènes douloureux.

• Dans ce cas-là, il y avait « habituellement des *nausées, vomissements,* un *amaigrissement,* et occasionnellement *un dysfonctionnement,* tel une stéatorrhée ».

• « Souvent, la pancréatite était seulement découverte à l'autopsie. »

— Les pancréatites chroniques et douloureuses, ajoutent aux signes précédents, *les douleurs que nous avons mentionné maintes fois :* douleurs de l'hypochondre gauche, ou de l'épigastre ; et irradiant vers l'hypochondre gauche, le flanc ou l'épaule gauche, le dos.

• Ainsi, l'observation 1 (qui est le cas IV de Mixter), est celle de cette malade, qui présentait des symptômes douloureux presque continus.

• « C'est le plus commun des types de pancréatites, retrouvées 26 fois par Mixter », sur ses 62 cas.

Quant aux causes prédisposantes,

l'intervention *d'un facteur éthyle,*

— n'est mentionnée chez aucun des 11 malades personnels de Mixter.

— Parmi les 51 cas de la littérature, cette notion manque le plus souvent, sinon dans 2 observations seulement, où l'alcoolisme a été signalé comme un facteur majeur.

Il n'apparaît pas non plus, un nombre significatif de malades, avec *une atteinte du tractus biliaire.*

La distribution, selon le sexe, est comme pour l'atteinte ulcéreuse, *prédominante chez l'homme.*

Toutefois, des 225 cas d'hyperparathyroïdisme, vus au Massachusset's General Hospital, avant 1962, il y avait sur les 11 pancréatites de Mixter : 7 femmes atteintes, contre 4 hommes (répartition globale : 165 hyperparathyroïdies chez la femme ; 90 hyperparathyroïdies chez l'homme).

Mais dans le groupe total, qu'inclut les 48 cas de la littérature, et là où le sexe a été précisé, le rapport est inversé : 34 hommes, 25 femmes.

Cette prédominance masculine, apparaît nettement dans les pancréatites chroniques, récidivantes, et nous le verrons, de façon éclatante, dans les pancréatites lithiasiques de l'hyperparathyroïdisme.

NOUS DEVONS NOUS INTERROGER ÉGALEMENT SUR L'AGE MOYEN des malades, atteints de pancréatite, et plus encore, SUR LES AGES RESPECTIFS, DES MOMENTS, où pancréatite et hyperparathyroïdisme, ont été diagnostiqués.

Nous avons vu que *49 ans* pouvait représenter l'âge moyen où les 121 cas d'hyperparathyroïdisme, revus par Hellstromm, furent diagnostiqués (exactement, entre 36 et 62 ans) ; *48 ans* constitue également l'âge moyen, où les 225 cas d'hyperparathyroïdisme, ont été reconnus au Massachusset's General Hospital. Pour les 11 pancréatites de ce groupe, l'âge moyen de leur survenue devient *53 ans, mais alors :*

- dans 6 cas, la découverte de la pancréatite, précède la reconnaissance de l'hyperparathyroïdisme (observations IV, V, XI, cad. 1, 2, 3) ;
- dans un cas, les deux sont reconnus simultanément ;
- dans un cas, la pancréatite est reconnue avant ; est définitivement confirmée après (observation X-8).

— Ainsi, alors que l'âge moyen du diagnostic de l'ulcère, le situe à 35 ans (approximativement sur la statistique d'Hellstromm), l'étude des 11 cas personnels de Mixter, donne un âge moyen de 53 ans, pour les pancréatites. *MAIS, de même que l'ulcère précède habituellement le diagnostic de l'hyperparathyroïdie, de même, on retrouve volontiers la précession de la pancréatite,* sur les signes plus classiques de l'hyperparathyroïdisme.

— Ceci vaut dans le groupe entier des malades de Mixter.

- « Dans 11 cas, la pancréatite précéda la découverte de l'hyperparathyroïdisme, qui devait être reconnu, soit à cause de la pancréatite elle-même, soit en raison de la mise en évidence d'une calcémie anormale, lors d'une crise de pancréatite.
- De plus, chez 30 patients, les signes de pancréatite étaient assurément présents, et chez 10 autres malades, ils devaient l'être aussi avant que le diagnostic d'hyperparathyroïdisme, ne soit établi.
- Donc, dans au moins 40 ou 64 % du groupe entier, les symptômes de pancréatite, ont pu constituer l'indice le plus important, qui conduisit au diagnostic précoce de l'hyperparathyroïdisme. »

Mais, et ceci, nous paraît essentiel « bien que *les symptômes* de pancréatite *précédèrent* le diagnostic d'hyperparathyroïdisme dans la majorité des cas, il semble à peu près certain, que *l'état d'hyperparathyroïdie précédait* la maladie pancréatique ».

QUELLE EST ALORS LA RESPONSABILITÉ, AU NIVEAU PARATHYROÏDIEN ?

La nature anatomique est précisée dans 10 des 11 cas personnels de Mixter.

— 5 ont présenté un adénome unique (obs. II, IV, V, VIII et XI).
— 2 : une hyperplasie primitive à cellules principales (III et X).
— 1 : une hyperplasie primitive à cellules claires (IX).
— 2 malades étaient atteints de carcinomes.

Une distribution semblable, ressort des cas colligés, d'où domine la prédominance de l'adénome (76 % des 45 cas, où cette notion est précisée).

Ainsi, compte tenu de la plus grande fréquence de l'adénome, à l'origine de l'hyperparathyroïdisme, en général,

— cette *prédominance reste,* sans conteste, *à l'adénome,* en matière de pancréatite ;

— tandis qu'en matière d'ulcères, l'hyperplasie primitive, prend — on l'a vu — une prééminence certaine.

— Mais surtout, il faut souligner *l'incidence plus élevée des carcinomes, au cours des pancréatites.*
(2 carcinomes, pour 34 ulcères, dans la statistique d'Hellstromm ; 2 carcinomes pour 11 pancréatites, dans celle de Mixter ; et enfin, 5 carcinomes, pour les 45 cas de pancréatite, colligés par Mixter).

Quant au devenir des pancréatites,

Celles, dont l'hyperparathyroïdisme est traité, ont, en règle, un excellent résultat, — en tout cas, une stabilisation, et toujours une amélioration.

— Ainsi, un des malades de Mixter, « a définitivement cessé de souffrir depuis 8 ans, et un autre, depuis 3 ans. De plus, 3 malades ont été suivis, sur approximativement un an, sans mise en évidence d'une activité pancréatique. Trois patients ont observé une grande amélioration dans leurs symptômes abdominaux, après correction de l'hyperparathyroïdisme, mais deux moururent plus tard d'urémie ».

— Ce pronostic post-opératoire, très favorable, de l'atteinte pancréatique, rejoint celui des pancréatites calcifiantes, sur lequel on reviendra.

Celles, sans intervention sur les parathyroïdes, vont donner lieu à *des rechutes* plus ou moins douloureuses, avec une périodicité variable ; parfois, sans jamais d'accalmie ; et elles restent surtout menacées d'*une poussée aiguë,* qui peut être définitive.

Deux des décès du groupe des 11 cas personnels de Mixter, furent « le résultat direct des crises de pancréatite aiguë ».

Reste alors *l'incidence de l'étiologie sur ce pronostic.* S'il s'agit d'*un carcinome* (ils sont alors volontiers hypersécrétants), le pronostic est bien souvent fâcheux, d'autant que le diagnostic et la sanction chirurgicale, auront fréquemment tardés, mais aussi parce que *ces cancers tiennent sous leur dépendance une grande proportion de pancréatites aiguës.*

— « Cinq malades, nous dit Mixter, ont été considérés comme morts d'un hyperparathyroïdisme aigu, toxique. Chez eux, une pancréatite aiguë, fut retrouvée à l'examen post-mortem. »

— « Particulièrement intéressant, est le groupe des 7 malades atteints de carcinomes, où 6 d'entre eux présentèrent une pancréatite extrêmement sévère, sinon fatale. Les 2 décès de pancréatite de notre série, s'inscrivent dans ce groupe. »

— L'observation VI de Mixter illustrera ces faits.

• « Une jeune femme de 31 ans, a été admise en 1958, au Massachusset's General Hospital.

- Mais elle avait 19 ans, quand son dentiste l'avait adressée dans un autre hôpital, pour des tuméfactions de la mâchoire. Elle se plaignait alors de polyurie et de polydipsie, mais non de syndrome douloureux abdominal. Les investigations radiologiques et biologiques affirmèrent un hyperparathyroïdisme, et une tumeur maligne fut enlevée.
- Plus tard, jusqu'à son admission en 1958, on pratiqua l'exérèse d'innombrables récidives fonctionnelles.
- Dans les 6 mois qui précédèrent cette admission, elle présenta des nausées persistantes, avec vomissements et pesanteur épigastrique, particulièrement nette après les repas. Le chiffre calcique varia entre 160 et 230 mg/litre, à l'hôpital. Une thoracotomie exploratrice fut entreprise, mais en raison de multiples métastases pulmonaires, la situation fut jugée au-desus des ressources opératoires.

Elle fut renvoyée chez elle, et décéda quelques mois après, en 1959, au terme d'un épisode douloureux abdominal, des plus intense. L'autopsie révélait une récidive carcinomateuse parathyroïdienne, et une pancréatite aiguë. »

La variabilité s'observe enfin, pour ce qui est des constatations anatomiques du pancréas.

Tantôt, ce sont des lésions très évolutives de pancréatite aiguë nécrosante et hémorragique, que l'on observe.

Tantôt, des lésions de sclérose pancréatique.

Mais les constatations les plus intéressantes, ressortent de l'étude des pancréatites calcifiantes.

Etude que nous allons maintenant aborder.

V

DES LITHIASES DU PANCREAS

DES LITHIASES DU PANCREAS

Dans un premier temps, nous confrontons point par point, la lithiase pancréatique, maladie autonome, et celle qui s'inscrit dans le cadre d'une hyperparathyroïdie.

L'ÉTUDE DES DEUX VARIÉTÉS DE LITHIASE, EXIGE QU'EN SOIENT PRÉCISÉS :

leur substratum anatomique,

leur nombre.

De la connaissance exacte du premier terme, découle l'appréciation comparée du second.

Et de fait, il faut en premier lieu, s'entendre *sur la nature anatomique même des pancréatites calcifiantes COMMUNES.* Ce qui les définit. La question est la suivante : les pancréatites communes ont-elles un rôle lithogène ? Warter a très bien analysé ce problème, et il suffit de reproduire ce qu'il en dit.

— « La théorie « uniciste » affirmait qu'il existe une parenté étroite, entre pancréatites, fibrose, et calcifications du pancréas, et qu'il s'agit là, non d'états distincts, mais d'étapes successives d'un même processus morbide.

Il est actuellement démontré, que les pancréatites aiguës ou chroniques, ne provoquent pas de lithiases intra-canaliculaires ; et que, si les lésions fibreuses qu'elles déterminent s'imprègnent parfois de sels de chaux ; ces calcifications interstitielles, ne s'accompagnent pas, de formation de calculs proprement dits.

- C'est dans ce sens, que concluent Edmonson et collaborateurs, qui, d'une part, *dans 62 pancréatites chroniques* n'ont pas trouvé une seule fois, des calcifications parenchymateuses ou canalaires, *et qui, dans 20 lithiases* n'ont pas noté, de dépôts calcaires interstitiels.
- Telles sont aussi les conclusions de l'analyse faite par Mallet-Guy, *de 532 pancréatites chroniques,* avec 26 fois seulement des calcifications du tissu interstitiel fibreux, et *pas un seul cas de lithiase des voies excrétrices.*
- Sarles et Mercadier ont montré, eux aussi, les différences opposant la lithiase et les pancréatites chroniques établissant, en outre, que la moyenne d'âge est, pour la lithiase, de 39 ans, et pour les pancréatites chroniques proprement dites, de 61 ans.

— Ceci prouve, avec un argument nouveau, que la lithiase commune est bien *une maladie autonome, et nullement le chaînon terminal de l'évolution des pancréatites.* »

— Ainsi donc,
- « s'il y a certes des cas, au cours desquels la chaux se dépose en plein parenchyme glandulaire, après l'évolution plus ou moins longue d'une pancréatite ;
- s'il existe d'autre part, d'authentiques pancréatites, pendant lesquelles, la précipitation calcique, se produit dans le canal de Wirsung, et ses branches afférentes »,
- et si donc, « la notion de « *pancréatite calcifiante* » est réelle, l'interprétation qu'elle implique, ne s'applique qu'à une minorité de faits. Et, *plutôt que de précéder, et de provoquer la formation de calculs, les lésions de pancréatite, sont en réalité secondaires et en sont la conséquence directe.* »

— « Il convient donc de préférer, à toutes les autres, la dénomination *de lithiase pancréatique,* qui a du moins l'avantage de ne préjuger en rien de la pathogénie des cas qu'elle désigne » ; et répond à *la définition suivante : « maladie du pancréas exocrine, liée à la formation, dans les voies excrétrices de la glande, de calculs,* composés principalement de carbonate de calcium ».

L'étude des pancréatites calcifiantes, telles qu'on les rencontre dans l'hyperparathyroïdie, fait ressortir ce même fait fondamental : *la présence nettement intracanalaire, des concrétions* calciques.

— Et sans vouloir intervenir ici, dans la pathogénie, il est certain, que par sa seule présence (surtout, les grosses concrétions de la partie distale du canal de Wirsung), « cette obstruction canalaire va retentir profondément sur les voies pancréatiques, et sur le parenchyme glandulaire lui-même. Il en résultera donc des lésions, tout à fait comparables à celles que déterminent en physiologie, les ligatures des canaux de Wirsung et Santorini ».

— Les découvertes d'autopsie, de Rogers d'une part, de Martin et Canseco, d'autre part (en 1947), affirmaient déjà cette obstruction wirsungienne.
- « ... dans le pancréas, dépôts de sels calciques, affectant la *forme d'une mûre,* variant entre 0,4 et 2 cm de diamètre ; *obstruant des canaux dilatés :* avec en plus, des dépôts calciques microscopiques, dans tout le parenchyme de la glande. »
- « ... calculs faits de carbonate de calcium. *L'un d'entre eux avait obstrué le canal de Wirsung.* »

— Mallet-Guy, en 1962 (observation 4),
- avait trouvé à l'injection du canal de Wirsung avec la diodone, *un conduit dilaté, encombré de nombreux calculs.*
- La biopsie pancréatique, affirmait *un pancréas scléro-atrophique,* dont le parenchyme a par endroits, complètement disparu, faisant place à une sclérose, au sein de laquelle, on observe des canaux dilatés à l'épithélium détruit, encombrés d'innombrables calculs, et par une substance muco-calcaire.

— Mixter (observation 7), a découvert, à l'autopsie, une *pancréatite chronique, avec sclérose intense et lithiase.*

— Enfin, dans l'observation 11, l'étude anatomique du pancréas, est également riche d'enseignement, avec *les canaux excréteurs* obstrués et dilatés ; les foyers de *nécrose récente,* alternant avec les aires de *sclérose interstitielle ancienne.*

— Il apparaît ainsi, que *les circonstances de découverte* des calcifications pancréatiques, sont doubles :

- soit *à l'autopsie,* chez des malades dont l'hyperparathyroïdie :
  - tantôt, ne comportait aucune manifestation clinique de pancréatite. C'est le cas de l'observation 7 (de Mixter) ;
  - tantôt, comportait des symptômes, mais qui ne furent pas interprétés du vivant du malade (observation 11, de Rubens-Duval) ;
- soit *et surtout radiologiquement,* chez des malades avec hyperparathyroïdisme, ayant une pancréatite aiguë ou chronique, récurrente.

Dans ce cas, la répartition radiographique connaît, comme pour les lithiases autonomes communes, une prédominance CEPHALIQUE certaine.

	Tête	Corps	Queue
Notre malade	"Calcifications capitales et corporéales"		
Observation 4	Semis très dense	dans toute l'aire	
Observation 5	Calcifications très importantes	s'échelonnant...	
Observation 6	Partielle de la tête	diffuse	
Observation 8	Non précisé		
Observation 9	Confluentes - denses	diffuse	
Observation 10		disséminées	

Surtout, il est remarquable d'observer *que les formes calcifiantes de pancréatite chronique commune, constituent un contingent minoritaire, alors que la lithiase canalaire de l'hyperparathyroïdie, est notée avec une fréquence surprenante.*

— Ainsi, alors que Meckel note une lithiase pancréatique sur 4.000 autopsies ; Chiari signale un cas sur 10.000 ; Edmonson relève 26 cas sur 36.000 autopsies ; Warter a diagnostiqué 27 cas en dix ans, sur 35.000 malades environ.

— Ainsi, alors que Mallet-Guy n'a trouvé que 26 fois des calcifications, sur 532 pancréatites chroniques (et encore, pas un seul cas de lithiase des voies excrétrices) ;

— Mixter trouve des calculs présents, pathologiquement ou à l'étude radiologique, dans 30 cas (comprenant 4 cas de sa série) des 62 pancréatites. L'absence de calculs a été spécifiquement notée 17 fois. Ainsi donc, on les trouve *dans 81 % des cas, où ce point a été spécifiquement mentionné.*

Mixter ajoute que ces calcifications dans le pancréas, ont été décelées chez des malades, dont l'hyperparathyroïdisme ne s'accompagnait ni de calcifications rénales, ni d'altérations osseuses.

POUR EXPLIQUER LA FORMATION DE CALCULS DANS LE PANCRÉAS, LES HYPOTHÈSES SONT NOMBREUSES.

Certains, avec Plough et Kyle, ont voulu voir dans la pancréatite, le fait primitif, et considèrent que l'hyperparathyroïdisme est la conséquence de la carence calcique, secondaire à la stéatorrhée.

D'autres, et c'est là l'opinion communément admise, estiment que *la pancréatite est secondaire à l'hyperparathyroïdisme.* Plusieurs facteurs peuvent alors être invoqués :

— Le facteur essentiel est physico-chimique,
  • qu'expliquent « la composition et les propriétés fondamentales du suc pancréatique », qu'il faut d'abord « rappeler :
    - De pH alcalin, le suc pancréatique a une concentration ionique globale, pratiquement identique à celle du sang. C'est ainsi qu'il contient de 1 à 1,5 mEq‰ de calcium. Mais il se caractérise surtout par une très forte teneur en bicarbonates (entre 100 et 150 mEq), taux véritablement spécifique du suc pancréatique.
    - D'autre part, la stimulation de la glande par la sécrétine, entraîne la formation d'un suc très abondant, pauvre en ferments mais très riche en bicarbonates, et de pH nettement basique.
    - On sait aussi, qu'en milieu alcalin, le calcium précipite.
  • Dès lors, *la précipitation calcique, dans des voies pancréatiques normales, s'explique par ces deux facteurs :*
    - soit, par l'augmentation excessive des bicarbonates sous l'influence de quantités accrues et répétées de sécrétine (ce qui pourrait s'observer dans certaines gastriques hyperchlorhydriques (notamment éthyles), expliquant l'importance étiologique de l'éthylisme, dans la lithiase pancréatique commune, mais non dans l'hyperparathyroïdisme).
    - « Surtout, *par la montée du calcium, lui-même,* Agren, avait déjà montré sur le chat, que le pancréas exocrine est une des voies d'élimination du calcium. Or, *dans certains cas d'hyperparathyroïdie, compliquée de lithiase* pancréatique, *le tubage duodénal* a pu ramener un suc pancréatique, beaucoup plus riche en calcium, que le suc pancréatique normal. »
      D'ailleurs, *dans des états comportant une hypercalcémie prolongée, en dehors de toute hyperparathyroïdie,* des calculs peuvent apparaître dans le canal de Wirsung (Meltzer).

— « C'est donc bien l'augmentation de la concentration du calcium, dans un suc pancréatique alcalin, et elle seule, qui rend compte de la formation des calculs pancréatiques, au cours de l'hyperparathyroïdie. Point n'est besoin d'invoquer le rôle lithogène de lésions acineuses » (Walter).
  • Evidemment, « une troisième possibilité, est la combinaison d'un obstacle sur le Wirsung, avec l'hypercalcémie », suggère Birstingl, qui a ainsi « réussi à produire expérimentalement des calculs semblables, chez des lapins, par la ligature du Wirsung, suivie d'administration de calciférol ».
  • Toutefois, cet obstacle n'est retrouvé *dans aucune observation.*

— Ainsi, « si la lithiase se conçoit sans difficulté » (Gadrat), « il reste à *expliquer les lésions parenchymateuses, nécrotiques ou hémorragiques,* qui ont été constatées dans des cas de ce genre ».

- Secondaires, sans aucun doute, à l'obstruction des canaux, comme nous l'avons dit plus haut, d'où dilatation en amont, et même, effractions pariétales, permettant l'épanchement du suc pancréatique dans les tissus.
- D'autres facteurs ont certainement leurs parts :
  - Une action directe, nécrosante, de la parathormone, sur le parenchyme pancréatique (Mallet-Guy), peut être soupçonnée sur les données de l'expérimentation (Huerper : calcifications métastatiques dans les organes du chien, après injection d'extrait parathyroïdien).
  - Egalement, « un effet toxique direct de l'hypercalcémie » (Birstingl).
  - De même, une activation anormale du trypsinogène en trypsine, sous l'influence du calcium, peut être incriminée (Mallet-Guy).

En conclusion, « *il est logique d'admettre que la lithiase pancréatique, par hyperparathyroïdie, est exposée à évoluer, ou s'aggraver plus rapidement qu'une lithiase non hyperparathyroïdienne* » (Warter). C'est ainsi qu'un bilan calcique négatif, du fait de la stéatorrhée, pourra stimuler des parathyroïdes déjà hyperfonctionnelles, ce qui risquera d'ajouter des lésions de nécrose des acinis, aux altérations déjà existantes, et augmenter la masse des concrétions calcaires.

INCIDENCES DE L'AGE. AGES RESPECTIFS DU DIAGNOSTIC DE L'HYPERPARATHYROÏDISME, PAR RAPPORT AU DIAGNOSTIC DE LA PANCRÉATITE.

Si la lithiase pancréatique commune « peut se rencontrer à tout âge, elle concerne surtout des malades entre 30 et 40 ans », pour Warter ; tandis que l'âge moyen des 31 malades de Sarles et Mercadier, se chiffre autour de 39 ans.

« *Le jeune âge relatif* de la plupart des malades, est donc bien établi », alors qu'*il croît dans les pancréatites chroniques proprement dites* (il est de 61 ans, dans la statistique de Sarles et Mercadier).

Il se situe *également entre la cinquième et la sixième décade, dans les pancréatites liées à un hyperparathyroïdisme.*

— 51 ans a été l'âge moyen des 11 cas personnels de Mixter.

— Le tableau (page 83), donne un *âge moyen de 51 ans, au moment où apparaissent les premières manifestations parlantes* de la pancréatite calcifiante.

Ce qui se conçoit aisément, puisque :

- d'une part, l'âge moyen de l'hyperparathyroïdisme, en général, est à 48 ou 49 ans ;
- d'autre part, de même qu'on avait vu « l'ulcère précéder en règle le diagnostic de l'hyperparathyroïdie », et de même qu'on retrouvait « l'habituelle précession de la pancréatite, sur les signes plus classiques de l'hyperparathyroïdie », *il apparaît ici aussi, que la pancréatite calcifiante, a marqué le pas sur le diagnostic de l'hyperparathyroïdie, auquel elle a bien souvent conduit.*

Toutefois, *là encore, l'état d'hyperparathyroïdie a précédé la maladie pancréatique.* En font foi, la survenue, décalée ou simultanée, d'autres manifestations propres à l'hyperparathyroïdie. Il suffit de se reporter au tableau que nous avons établi.

Nous irons très vite sur l'incidence du sexe, ou la prédominance masculine est indiscutable.

Retrouvée dans les lithiases communes du pancréas :
— ainsi :
  • sur les 31 cas de Sarles, 29 hommes, 2 femmes ;
  • sur les 27 cas de Warter, 27 hommes ;
— ce qui oppose très nettement la lithiase pancréatique, à la lithiase biliaire.

Affirmée dans les pancréatites, comme dans les ulcères, de l'hyperparathyroïdie ;

et *de façon démonstrative, dans les lithiases pancréatiques de l'hyperparathyroïdie :* une femme pour 7 hommes dans nos observations.

Parmi les causes prédisposantes,

le facteur éthyle, si fréquent dans les lithiases communes, *ne se retrouve* plus dans l'hyperparathyroïdie (pancréatites ou lithiases). Il reste très modéré, dans les deux fois où il est signalé (observation 9 et observation princeps).

D'autre part, *la seule association à d'autres lithiases calciques,* ne permet pas d'affirmer l'hyperparathyroïdie, mais invite de façon pressante à la rechercher.
— Ainsi, 7 cas de lithiase biliaire, sur 40 cas, publiés par Levrat ;
— Lithiases rénales et salivaires dans d'autres observations ;
— Inversement, dans les cas que nous avons revus, nous trouvons :
  • un cas de lithiases rénale et vésiculaire (observation 5) ;
  • un cas de lithiase urinaire (observation 6) ;
  • un cas de lithiase vésicale (observation 11),
  sur 9 cas de lithiases pancréatiques.

Nous retrouvons, pour la symptomatologie clinique des lithiases pancréatiques de l'hyperparathyroïdie,

ce qui avait été précédemment dit à propos des pancréatites, résultant d'un hyperparathyroïdisme.
— Possibilité de *passage, d'un stade* à un autre (dans le sens de l'aggravation) :
— Ainsi, l'atteinte pancréatique, peut se manifester sur *un mode aigu.* Hoar et Gorlin (1958) rapportent l'histoire d'une femme de 74 ans, *consultant pour* un syndrome douloureux abdominal, *de pancréatite aiguë* avec amylasémie à 755 u. Elle est traitée médicalement, et pour en suivre l'évolution, on demande, *entre autres, un dosage de la calcémie* (une hypocalcémie indiquant la formation de grandes quantités de savons calciques). Or celle-ci est très élevée. *On complète l'étude biologique : il s'agit d'un hyperparathyroïdisme.* On trouve, *une calcinose pancréatique,* sur les films de l'abdomen, et *un adénome parathyroïdien,* à l'intervention.

Observation en question	Premiers symptômes autres que ceux de la pancréatite et premiers en date	Age correspondant	Premières manifestations de la pancréatite	Age correspondant	Autres signes associés	Age du diagnostic définitif de la pancréatite	Autres symptômes et signes alors associés	Age du diagnostic définitif de l'hyperparathyroïdie	Nouveaux symptômes alors présents Circonstances de découverte
Observation princeps	Crampes épigastriques Ulcus	51 ans	Douleurs H.G. Vomissements	53 ans		56 ans	Calcifications Amaigrissement Vomissement	56 ans	Polyurie Polydipsie
4 - MALLET-GUY	"Ulcus initial"		Douleurs épigastriques + irradiations H.G. Diarrhée	50 ans		53 ans	Calcifications Douleurs Diarrhée Amaigrissement	55 ans	Douleurs et lésions osseuses Tumeur cervicale
5 - GADRAT	Lithiase rénale gauche	19 ans	Douleurs sous-costales gauches Amaigrissement	20 ans		22 ans	Calcifications	23 ans	Stéatorrhée massive Lithiase vésiculaire
6 - VOEGTLIN	Lithiase urinaire	37 ans	Douleurs de l'H.D. et de la région épigastrique	40 ans	Hyper-phosphaturie isolée, un an après	42 ans	Stéatorrhée	45 ans	Calcifications pancréatiques. Adynamie Amaigrissement Clearance créatinine basse
7 - MIXTER	Asthénie. Polyurie	62 ans	0			63 ans	Découverte d'autopsie	63 ans	Lacunes osseuses Syndrome biologique modéré
8 - MIXTER	Polydipsie. Polyurie. Anorexie. Nausées. Douleurs articulaires	55 ans	Douleurs épigastriques aux irradiations dorsales basses. Calcifications pancréatiques	63 ans	Modifications biologiques et osseuses mais cervicotomie blanche 4 ans plus tôt	63 ans	Idem	68 ans	Attaques renouvelées de crises de pancréatite dans l'intervalle
9 - WARTER			Douleurs épigastriques irradiant dos, épaule et hypochondre gauche	57 ans	Diabète à 61 ans	63 ans	Amaigrissement Lithiase pancréatique Décalcification lombaire	63 ans (2 mois après)	Syndrome biologique variable, emportant cependant la conviction
10 - VOETGLIN			Crises épigastriques douloureuses. Amaigrissement. Stéatorrhée	50 ans		55 ans	Nombreuses calcifications Syndrome douloureux Déficits pancréatiques externe et interne	55 ans	Phosphorémie basse
11 - RUBENS-DUVAL	Lithiase vésicale Symptômes osseux, présents bien avant, mais méconnus. Anorexie. Vomissements. Amaigrissement	61 ans	Episodes douloureux abdominaux	62 ans	Infection urinaire persistante Tassement vertébral	63 ans	Découverte d'autopsie	63 ans	Confirmation de la clinique, post-mortem

— *Ailleurs,* la pancréatite *rechute :*
  • observation 6, où elle garde un cours chronique ;
  • observation 8, où les récidives sont subaiguës.
— Enfin, *les pancréatites chroniques,* se répartissent toujours en deux groupes :
  • celles *latentes,* où on peut encore opposer :
    - les pancréatites, de découverte *purement autopsique* (observation 7) ;
    - les pancréatites, non douloureuses, *mais avec un retentissement fonctionnel.* A ce propos, Dechaume, Layani, Welti, et Chaouat (1958) ont découvert des calcifications pancréatiques, chez un malade, atteint d'ostéose parathyroïdienne, à évolution lente. Il n'y avait pas de troubles digestifs, mais cette calcinose pancréatique comportait cependant un retentissement fonctionnel : hyperglycémie provoquée de type paradiabétique ; épreuve à la sécrétine, dénotant un déficit trypsique et lipasique modéré.
  • Les pancréatites *douloureuses* se retrouvent dans les observations 4, 5, 9, 10 et 11.

Dans tous les cas, leur symptomatologie ne diffère pas de celle des lithiases pancréatiques communes.

— Il en est ainsi des *nausées,* de l'*anorexie,* de l'*asthénie* mais qui n'ont rien de significatif, *et peuvent relever autant de la pancréatite ou de l'hyperparathyroïdisme.*
— Les autres symptômes restent sensiblement les mêmes :
  • les douleurs : hypochondre gauche et épigastre, une fois sous-costales droites ;
  • les irradiations dorsales, épigastriques ; au flanc gauche ; à l'hypochondre gauche ;
  • leur majoration, parfois post-prandiale ;
  • l'amaigrissement, la stéatorrhée fréquents ;
  • parfois, une glycosurie.
— *La grande hyperparathyroïdie classique ne coexiste jamais, mais* on retrouve parfois — et on les retrouve toujours *a posteriori :*
  • tantôt, des douleurs articulaires modérées ;
  • tantôt, des stigmates osseux radiologiques ;
  • tantôt, une lithiase urinaire ou digestive ;
  • tantôt, une polyurie ;
  • tantôt, des manifestations ulcéreuses, sur lesquelles nous conclurons ce chapitre.

Dans tous les cas, il existe un syndrome biologique, qui fait la preuve de l'origine des manifestations.

La responsabilité anatomique,

dominée par l'adénome, mais avec une place particulière pour le carcinome, en matière de pancréatite,

connaît une distribution un peu différente, dans nos observations de lithiases pancréatiques :
— *adénome* toujours en premier ;
— *hyperplasie primitive,* en second.

Ainsi :
— 2 adénomes, dans notre observation initiale ;
— un adénome, dans l'observation 5 ;
— un adénome, dans l'observation 6 ;
— un adénome, dans l'observation 11 ;
— un adénome, dans l'observation de Hoar et Gorlin :

tandis que l'hyperplasie primitive, est retrouvée dans les observations 7, 8 et 9 ;

la structure histologique étant subnormale, dans l'observation 10, *un carcinome* est à l'origine de l'observation 4.

Face aux lithiases pancréatiques, enrichies d'un ulcus gastro-duodénal, deux conclusions s'imposent :

En premier lieu,

il semble que chaque fois, qu'un ulcère a coexisté avec une lithiase pancréatique, *c'est chronologiquement, l'ulcère qui est apparu le premier* (ou les gastralgies équivalentes) ; (statistiquement d'ailleurs, l'âge moyen de l'ulcère le situe avant l'âge moyen de la lithiase pancréatique).

Inversement, nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de mention à l'association d'ulcère et lithiase pancréatique, en l'absence d'un hyperparathyroïdisme.

Nous croyons donc, *que cette association, est par priorité, équivalente d'hyperparathyroïdie.*

Par priorité, car l'association fortuite des deux atteintes morbides, en dehors de toute hyperparathyroïdie, ne nous paraît pas devoir être formellement exclue.

En second lieu,

il semble que *les manifestations ulcéreuses, dans un second temps, soient relayées par les manifestations de pancréatite, qui prennent alors le pas,* tandis que l'ulcère cesse de faire parler de lui.

Ceci est donc en contradiction avec le classique caractère évolutif spontané de l'ulcère hyperparathyroïdien : sévère, résistant aux thérapeutiques, volontiers hémorragique.

VI

REGARD
SUR LES DONNEES OPERATOIRES

LES PROBLEMES CHIRURGICAUX

Un premier ordre de difficultés, tenait au polymorphisme extrême de l'hyperparathyroïdie primitive.

AINSI, CERTAINS SIGNES TRÈS FRÉQUENTS, PEUVENT ÊTRE ABSENTS.

Keating rapporte que sur 380 cas d'hyperparathyroïdisme primitif, opérés à la Mayo Clinic, 45 ont été découverts par pur hasard.

Nous avons, pour notre part, insisté sur la symptomatologie digestive, rappelant maintes fois, la nécessité de *doser le couple calcium-phosphore, devant un ulcère, devant une pancréatite, évidemment, en présence de toute lithiase pancréatique.*

UNE FOIS LE DIAGNOSTIC AFFIRMÉ,

le seul traitement connu est chirurgical, *et s'adresse aux parathyroïdes, et à elles seules* (ni drainage du Wirsung, ni pancréatotomie, ni pancréatectomie).

Bien plus, l'intervention chirurgicale se doit d'être *aussi précoce* que possible. Elle devient *impérieuse,* si l'intoxication calcique, menace le pronostic vital.

Le deuxième ordre de difficultés, tient au diagnostic opératoire.

A LA PREMIÈRE INTERVENTION, FAITE AU MASSACHUSSET'S GENERAL HOSPITAL (Hunter, 1925), le chirurgien a enlevé une parathyroïde saine. Les suites opératoires, ne purent donc pas être suivies d'amélioration. *Il fallut sept opérations,* la dernière datant de 1932, pour qu'un adénome fut découvert dans *le médiastin.* Mais entre temps, l'état rénal s'était détérioré, et le malade mourut d'insuffisance rénale.

MARTIN BIRSTINGL (1960), CONTE ÉGALEMENT LES DIFFICULTÉS RENCONTRÉES AVEC UNE MALADE, au Saint Bartholomew's Hospital, à Londres.

Cette malade, nous dit-il, a présenté des signes typiques d'hyperparathyroïdie, en 1947. *Mais à cette époque, à l'exploration du cou, on ne put trouver aucune tumeur,* et la calcémie resta élevée.

En 1956, elle a eu, pour la première fois, des crises de *fortes douleurs abdominales* et dorsales. Ces crises se sont répétées plusieurs fois. La radio, normale jusqu'alors, a révélé *une lithiase pancréatique.* A cette période, il existait déjà une atteinte rénale, une hypertension artérielle, et une décalcification généralisée. La patiente refusa une seconde intervention, jusqu'en juin de l'année,

1960, où le Docteur Oliver Cope, de Boston, fit visite à notre hôpital. Il est intervenu, et a enlevé *un adénome* qui pesait 7 grammes.

Depuis, la malade n'a plus eu de douleurs abdominales, et la calcémie est restée très basse.

Nous avons également donné une observation très proche : celle de Mixter (observation 8), publiée d'abord par Howard, et qui avait abouti, *après une première cervicotomie blanche* (en 1951), à l'exérèse, en 1960, d'une hyperplasie à cellules principales.

Enfin, dans l'observation 11 (de Rubens-Duval),

l'intervention, en mars 1958, ne ramena qu'un nodule thyroïdien :

l'autopsie, en juin 1958, retrouva un adénome responsable ectopique.

Nous allons donc essayer de préciser, sur quels éléments, le chirurgien peut-il se guider, s'il s'agit d'un adénome, cas le plus fréquent, le plus complexe,

puisque l'adénome peut être unique, multiple ; en position *normale* ou *ectopique.*

Disons tout de suite, que notre propos n'est pas celui de la technique chirurgicale : minutieuse, elle impose un champ opératoire exsangue. *L'opérateur averti, sait qu'une lame de sang, sur une parathyroïde, suffirait à la masquer à sa vue.*

Il n'existe actuellement aucun élément décisif, en particulier, dans la recherche des adénomes multiples.

Mais différents éléments de présomption, peuvent être retrouvés, tout au long de l'observation du malade.

En pré-opératoire,

— *le transit baryté de l'œsophage,* pourrait montrer l'empreinte d'un gros adénome ectopique.

— Il en est de même des *tomographies de la trachée,* et de l'étude au logetron des parties molles du cou.

— *La scintigraphie* représente certainement la méthode d'avenir. Elle le sera, dès qu'on aura isolé un isotope électif, permettant de dresser une cartographie cervicale, et médiastinale.

— « L'artériographie peut fournir des renseignements utiles, et ceci résulte des données anatomiques suivantes : 93 % des adénomes, sont de siège cervical ; 80 % d'entre eux, intéressent les parathy-

roïdes inférieures ; ils sont vascularisés par la terminale de la thyroïdienne inférieure. Même, certains adénomes, de siège thoracique, restent tributaires de cette artère. »

Mais les auteurs cités (Michel Verhaeghe, et Gérard Depadt), font des réserves, et sont plus tentés, par cette technique, en per-opératoire.

— A notre avis, un des meilleurs éléments d'orientation, est *la calcémie, c'est-à-dire son taux.*

- J.-P. Calvet, Philippe Bordier, L. Miravet, et D. Hioco, ont trouvé « *une relation linéaire,* entre le poids de l'adénome, et l'hypercalcémie (en l'absence d'insuffisance rénale), ce qui permet, dans une certaine mesure, de *prévoir la taille* de la tumeur à rechercher ».
- Autrement dit, « le *poids* et la *taille* des adénomes, sont *directement proportionnels,* aux chiffres de la calcémie. Il en résulte pour le chirurgien, qu'il doit s'attendre à enlever — au moins dans les bornes osseuses de l'hyperparathyroïdie — un adénome plus ou moins grand, suivant les chiffres rencontrés ».
- Black B.M., va plus loin encore :

  Le taux de l'hypercalcémie, aiderait indirectement à *localiser* l'adénome.

  Si elle est peu élevée, l'adénome est en règle petit, et connaît une localisation en principe normale, ou peu s'en faut.

  Au-delà de 125 mg/litre, il faut prévoir un adénome de taille appréciable, et de siège ectopique.

  La parathyroïde supérieure, descend le plus souvent dans le médiastin postérieur, suivant en cela l'axe trachéo-œsophagien ; la parathyroïde inférieure, peut se retrouver dans le médiastin antérieur ou postérieur.

  Ainsi, pour Cope, les glandes parathyroïdiennes hypertrophiées peuvent exister dans le médiastin, dans 18 % des cas (10 % le médiastin antérieur et 8 % le médiastin postérieur).

En per-opératoire,

— Verhaeghe et Depadt, « sont plus tentés par l'artériographie directe, per-opératoire, qui a été réalisée par Stiener et Framer, par Aird, par Calvet, bien qu'ils considèrent cette technique, comme délicate et incertaine ».

— Si bien que, c'est, pour une grande part, de l'exploration visuelle et manuelle, que dépend le succès opératoire.

- L'idéal serait de trouver les 4 glandes et peut-être la cinquième, quand elle existe.
- En dehors de leur localisation habituelle, on peut retrouver des parathyroïdes, dans une région, allant de la thyroïde en haut, jusqu'au médiastin en bas ; devant le péricarde ; parfois dans le pédicule pulmonaire. Cependant, ces glandes conservent leur vascularisation, les vaisseaux provenant des artères thyroïdiennes supérieures ou inférieures.
- Il faut donc *essayer de repérer ces pédicules*
- Comme le dit Calvet : « Au cours de l'exploration de la région thyroïdienne, un pédicule vasculaire, filant vers le médiastin, peut être un élément révélateur, et guider la recherche. Mais son

absence, n'exclut pas l'existence possible d'une parathyroïde dans le médiastin antérieur. »

- D'autre part, la constatation *d'un pédicule nourricier de calibre sensiblement plus important, que du côté opposé,* est caractéristique de l'hypertrophie glandulaire pathologique (Aird) ; (pédicule proportionnellement élargi).
- Ainsi donc, « si l'ouverture systématique du médiastin, lorsqu'on ne trouve pas les 4 glandes, dans leur gîte cervical paraît difficile à concevoir, la constatation franche d'une thyroïdienne inférieure, déroutée, élargie, et à direction médiastinale, serait une raison impérieuse de faire cette exploration ». (Verhaeghe-Depadt.)

— Par ailleurs, *pour éliminer un deuxième adénome,* il faut encore une fois, *avec Cope, considérer le taux de la calcémie, et la taille de l'adénome, qu'on vient de découvrir.*

- « Ainsi, si l'adénome est petit, et l'hypercalcémie peu élevée, il faut en conclure que ce petit adénome, est la seule cause de l'hypercalcémie.
- Si au contraire, la calcémie est trop élevée pour un petit adénome, alors il faut en rechercher un autre.

— Cependant, il ne faut pas trop prolonger l'opération, à la recherche de cet adénome, car,

- d'une part, l'adénome reste parfois, en définitive, unique :
- d'autre part, une intervention délabrante, présente plus de risque, qu'une réintervention. *En cas d'hyperparathyroïdie persistante, on pourra toujours réintervenir.* »

C'est en effet, en post-opératoire, la surveillance biologique et clinique, qui va donner la mesure du contrôle de l'efficacité du geste chirurgical.

— Biologiquement,

- « Si l'adénomectomie a été complète :
  - dès les premières 24 heures, elle est suivie :
    - d'une chute très importante de la phosphaturie. Ce rapport PU/PS (normalement de 16), s'effondre » ;
    - d'une chute concomitante de l'hydroxyproline urinaire ;
    - toutefois, l'oligurie des heures qui suivent l'exérèse, précède encore ces phénomènes.
  - « L'hypophosphorémie persiste plus de 5 jours (12 fois sur 17 cas suivis). Sa disparition ne constitue donc pas un critère précoce de la cure chirurgicale.
  - La calcémie décroît, parfois de façon spectaculaire et dangereuse ; souvent plus lentement, atteignant son point le plus bas, entre le troisième et le septième jour.

    Le degré de cette hypocalcémie, semble en rapport avec l'activité calcopexique du squelette, que l'on peut prévoir par le taux des phosphatases alcalines.

    L'hypocalcémie est corrigée par des perfusions de gluconate de calcium, mieux que par la prescription de vitamine D, qui déclenche l'hypercalciurie, sans pour autant corriger l'hypocalcémie.
  - La magnasémie, parfois déjà basse avant l'opération, s'effondre dans les 24 ou 48 heures qui suivent l'adénomectomie, entraînant, malgré une calcémie encore normale, des manifestations

tétaniques, parfois sévères. Alors l'injection de thiosulfate de magnésium, amène la sédation des troubles, tandis que le calcium intraveineux, est sans effet. »

- « Si l'adénomectomie a été incomplète, les modifications caractéristiques du rapport PU/PS, n'apparaissent pas. » De même, il n'y a pas de chute de l'HPU.

— Cliniquement,

- en cas d'intervention complète,
  - « 2 signes n'ont jamais manqué (Bordier et Calvet) :
    - la disparition de la soif et de la polyurie, dans les heures qui suivent une exérèse complète » ;
    - l'apparition de manifestations spasmophiliques ou tranchement tétaniques », liées d'abord à une hypomagnésémie, bien entendu, possibles aussi avec une trop grande hypocalcémie.
  - Nous devons pour notre part, insister sur un fait entrevu par de nombreux auteurs. Il suffit de les citer (ou de se reporter aux observations) :
    - « La plus homogène des statistiques, celle de Mixter : « l'effet *immédiat, presque constant,* généralement durable, de la parathyroïdectomie sur la douleur des pancréatites » (Voegtlin) :
    - « Il est curieux de noter *le caractère presque instantané,* de la plupart des progrès (état général, douleurs), enregistrés à la suite de l'acte opératoire alors que les calculs sont encore en place (Warter).
    - « La disparition des douleurs abdominales, après l'extirpation de l'adénome. » (Gadrat) :
    - L'hypothèse que nous faisons, pour expliquer la disparition des douleurs, alors que les calculs sont toujours présents, résiderait peut-être dans la disparition de l'excitation des récepteurs sensoriels de la glande, soit par la parathormone qui était en excès ; soit par la régression de l'hypercalcémie.
  - Toujours, en cas d'intervention totale dès qu'elle pourra être appréciée, se ressentira la diminution de l'asthénie. Quant aux calcifications, elles seraient susceptibles de disparaître, mais à très longue échéance.
- Tout ceci manquera à l'exérèse imparfaite.

Nous serons bref, en matière de carcinome et d'hyperplasie primitive.

LE CARCINOME

est unique ; plus blanchâtre et plus dur, que l'adénome ; il est en outre irrégulier, et adhère aux structures voisines (nécessitant exérèse large et curage ganglionnaire).

L'HYPERPLASIE,

qu'elle soit à cellules claires (et la glande présente alors une couleur plus foncée, brun-chocolat, que l'adénome),

ou qu'elle soit à cellules principales (sa couleur est alors voisine de l'adénome : brun-clair).

se différenciera de l'adénome :

— sur l'absence d'une zone de glande normale en dehors de la capsule ;
— sur l'absence d'une autre glande, offrant une histologie normale à la biopsie.

Mais et c'est là l'important, « en tout état de cause, *ces hyperplasies sont souvent discrètes*, et ne se révèlent qu'à l'examen histologique. Quand, *après recherche infructueuse* d'une formation adénomateuse, *le chirurgien doit se résoudre* à ce que Mixter appelle « *une résection subtotale des parathyroïdes* », ou comme le dit Mallet-Guy : « *une parathyroïdectomie de réduction* ».

— C'est alors que l'évolution à distance, si elle s'avère heureuse sur le devenir de cette pancréatite, jusqu'alors douloureuse, permet de parler de « chirurgie de la douleur ».
— C'est ici, qu'un syndrome biologique, ni tout à fait normal, ni franchement perturbé, avait pu s'observer.
— Dans tous les cas, se trouve ainsi posé le problème des frontières de l'exérèse.

Une place à part, enfin, doit être faite aux pancréatites post-opératoires.

Signalée a tort, par Bogdanoff, nous l'avons vu,

L'étude de Mixter, en fournit deux exemples intéressants,

dans son observation I, elle grève une réintervention pour néoplasme parathyroïdien ;

dans son observation VII, une pancréatite aiguë s'est installée dans les heures qui ont suivi une intervention pour cataracte.

Ceci n'est pas seulement spéculatif.

Comme le dit Mallet-Guy, il est important de « *rechercher la possibilité d'une pancréatite latente*, au cours d'une hyperparathyroïdie connue, afin de ne pas *méconnaître* la signification d'une crise douloureuse abdominale, avec vomissements, que l'administration d'antienzymes pourrait améliorer ».

Cette administration d'antienzymes gagne à être systématique.

VII

CONCLUSIONS

I. Devant tout ulcère, devant toute pancréatite, au cours de toute lithiase du pancréas, il convient de demander *un dosage sanguin du calcium et du phosphore.*

II. La précession d'un ulcère, chez un malade que l'on voit pour *la première fois*, au stade de lithiase du pancréas, doit, par *priorité*, évoquer et faire rechercher *un hyperparathyroïdisme.*

III. Il est apparu, que l'ulcère :

a) *Connaissait* le plus souvent un siège *duodénal ;*

b) *Répondait* plus souvent à *une hyperplasie diffuse des 4 glandes parathyroïdes,* qu'à un adénome, si l'on tient compte de la responsabilité habituelle de l'adénome, en matière d'hyperparathyroïdisme ;

c) *S'observait* beaucoup plus souvent *chez l'homme,* bien que l'hyperparathyroïdie soit plus commune chez la femme ;

d) *Précédait* habituellement *l'ensemble des signes* de l'hyperparathyroïdisme ;

e) Enfin, *se rencontrait* volontiers entre les troisième et quatrième décades, alors que l'âge moyen de l'hyperparathyroïdisme est 48-49 ans.

IV. Face aux ulcères, les pancréatites, au cours de l'hyperparathyroïdie, représentent *une complication beaucoup moins fréquente.*

a) Mais alors que les formes calcifiantes des pancréatites chroniques constituent une minorité, *la lithiase du pancréas se rencontre fréquemment dans l'hyperparathyroïdie.*

b) Et c'est entre les *cinquième et sixième décades,* que se situent, tant les formes *non calcifiantes,* que les formes *calcifiantes* de l'atteinte pancréatique *de l'hyperparathyroïdie.*

c) Dans les deux cas, la *prédominance masculine* est indiscutable.

d) Quand il existe des *concrétions calciques,* celles-ci sont *nettement intracanalaires,* et donc *céphaliques.*
Les signes de souffrance sécrétoire, leur sont secondaires.

e) *Les aspects cliniques,* des formes calcifiantes, comme ceux des formes non calcifiantes, sont *multiples :* latents, chroniques, récidivants, aigus.

f) Quant à *la responsabilité anatomique,* elle s'inscrit ainsi :
— c'est en règle, *un adénome ;*
— mais il faut faire une place particulière :
• *aux carcinomes,* dans les formes non calcifiantes,
• *aux hyperplasies primitives,* dans les formes calcifiantes.

g) Il apparaît enfin *une proportionnalité* entre le *chiffre* de la calcémie, et *le volume* du ou des adénomes.

V. Dès lors, — sanction thérapeutique —,

a) On interviendra sur les parathyroïdes, *et elles seules,* aussi *précocement* que possible.

b. Une exérèse complète, sera affirmée par :
— l'apparition d'une *oligurie :* et la disparition de la *soif,* dans les toutes premières heures ;
— une chute concomitante du rapport *phosphore urinaire/phosphore sanguin,* et de *l'hydroxyproline urinaire ;*
— enfin, la remarquable *sédation des douleurs* de pancréatite, alors même que les calculs restent toujours présents au niveau du pancréas.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
CAROLI

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

VIII

BIBLIOGRAPHIE

AGNA and GOLDSMITH. — Primary hyperparathyroidism associated with peptic ulcer. (*Ann. Intern. Med.*, 48, 163, 1952.)

AIRD (I.). — The operative exploration of the parathyroid glands. (*Lyon Chirurgical*, 52, 242-245, 1956.)

ALBRIGHT, BAIRD, COPE and BLOOMBERG. — Studies of the physiology of the parathyroid glands : renal complications of hyperparathyroidism. (*Am. J. Med. Sci.*, 187, 49, 1934.)

ALBRIGHT and KERR. — Primary hyperplasia of parathyroid glands. (*J.A.M.A.*, 148, 1218, 1952.)

ANDERSON (J.) and al. — Calcium dynamics of the gastro-intestinal tract and bone in primary hyperparathyroidism. (*Quarter. J. Med.*, 33, 421-438, 1964.)

BARRE (C.). — Endocrinopathies and duodenal ulcers. (*Progrès Médical*, 91, 64-66, 1963.)

BEGGART and WILLIS. — Peptic ulceration and endocrine disease in necropsy material. (*Lancet*, 2, 938, 1959.)

BELL and ARNOLD. — Primary hyperparathyroidism. Report of two unusual cases. (*Lab. Clin. Bull.*, 6, 197, 1950.)

BELL, HINES and DOANE. — Pancreatic calcifications. (*U.S. Armed Forces Med. J.*, 7, 348-362, 1956.)

BERLIN. — Primary hyperplasia of parathyroid glands, associated with ulcer in œsophagus and duodenum, and polycythemia of splenomegalic type. (*Acta Med. Scand.*, 135, 18, 1949.)

BERNADINI (P.). — Findings in a paradigmatic case of primary chronic hyperparathyroidism, beginning with an ulcer syndrome. (*Gaz. Intern. Med. Chir.*, 68 : suppl. 3652-77, 1963.)

BIRSTINGL (M.). — Lithiase pancréatique au cours de l'hyperparathyroïdie. (*A.G.E.B.*, 1029-1031, 1960.)

BLACK (B.M.). — Hyperparathyroidism. (*Thomas ed. Spingfield*, 1953.)

BOGDONOFF and al. — Hyperparathyroidism. (*Am. J. of Med.*, 21, 583-595, 1956.)

BORM (D.). — Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. (*Zbl. Chir.*, 89, 340-345, 1964.)

CALVET, BORDIER, MIRAVET et HIOCO. — Diagnostic biologique. Evolution postopératoire dans 25 cas d'hyperparathyroïdie primitive. (*Annals of the Royal College of Surgeons of England.*, vol. 39, n° 3, 1966.)

CALVET, BORDIER, SCEMAMA, HIOCO et LICHTWITZ. — Sept cas d'ostéose parathyroïdienne. Etude critique de l'adénomectomie et de ses suites. (*Annales de Chirurgie*, n° 11, 1961.)

Carpenter. — Hyperparathyroidism with renal insufficiency : report of a case confused with the Burnett syndrome. (*New England J. of Med.*, 250, 453, 1954.)

Chodack (P.) and Attie. — Peptic ulcer as a presenting manifestation of primary hyperparathyroidism. (*New York J. Med.*, 61, 2033, 1961.)

Clinico-Pathologic Conference. — Primary hyperparathyroidism, pancreatitis and peptic ulcer. (*Am. J. Med.*, 23, 953-964, 1957.)

Coffey, Canary and Dumas. — Hyperparathyroidism and chronic calcific pancreatitis. (*Am. Surg.*, 25, 310-313, 1959.)

Cope, Culver, Mixter and Nardi. — Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. (*Ann. Surg.*, 145, 857-863, 1957.)

Crawford and al. — Three unusual cases of hyperparathyroidism. (*Br. J. Surg.*, 44, 193, 1956.)

Crentzfeldt (W.). — Concomitance of pancreatitis and hyperparathyroidism. Pratical and theorical implications. (*Deutsch Med. Wsch.*, 8, 1963.)

Dawson and Struthers. — Generalized osteitis fibrosa cystica with parathyroid tumour and metastatic calcification, including a critical discussion of pathological processes underlying osseous dystrophies. (*Edinburgh Med. J.*, 30, 421, 1923.)

Debray (Ch.). — Parathyroid adenoma with renal lithiasis associated with non insulinogenic pancreatic adenomatosis, gastric hypersecretion, and recurrent peptic ulcers. (Syndrome de Zollinger-Ellison. *Ann. Endocr.*, 25, 401-416, 1964.)

Dechaume, Layani et Welti. — Ostéose parathyroïdienne, à évolution lente, par poussées avec manifestations maxillaires, pancréatiques et oculaires. (*P.M.*, 66, 123-126, 1958, et *Revue de Rhumato.*, 25, 9-10, 669, 1958.)

Edmonson, Bulleck and Mehl. — Pancréatite chronique et lithiase. Pathologie et pathogénie. (*An. J. Path.*, 26, 37-55, 1950.)

Elkeles. — Parathyroid tumour, with hyperparathyroidism, and coexistant gastric and duodenal ulcerations. (*Lancet*, 264, 770, 1953.)

Fisher and Flandreau. — Multiple endocrine tumours, and peptic ulcer. (*Gastroenterology*, 32, 1075, 1957.)

Fogh and Andersen. — Adenoma of the parathyroid glands. (*Acta Chir. Scand.*, 107, 321, 1954.)

Frame and Haubrich. — Peptic ulcer and hyperparathyroidism. (*Archs Intern. Med.*, 105, 536, 1960.)

Fromm and al. — Parathyroid function in patients, with peptic ulcer. (*Acta Endocr.*, 32, 448, 1958.)

Fujita. — The parathyroid gland, and the digestive system. (*Gastro-enterology*, 32, 1075, 1957.)

Gadrat, Monnier, Ribert et Isard. — Pancréatite calcifiante et hyperparathyroïdie. (*Bull. Men. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 77, 827-831, 1961.)

Gjone. — Hyperparathyroidism and pancreatitis. (*T. Norsk Laegeforen*, 82, 1637-1638, 1962.)

Gordon. — Year book of endocrinology. (1960-1961.)

GRAY. — Endocrinopathies and peptic ulcer. (*Am. J. dig. Dis.*, 9, 279-284, 1964.)

GROSS (J.B.). — Some recent developments pertaining to pancreatitis. (*Ann. Intern. Med.*, 49, 796-819, 1958.)

GUTMAN, SWENSON and PARSONS. — The differential diagnosis of hyperparathyroidism (*J.A.M.A.*, 103, 87, 1934.)

HELLSTROMM. — Primary hyperparathyroidism. Observation in series of 50 cases. (*Acta Endocr., Copenh.*, 16, 30, 1954.)

HELLSTROMM. — Hyperparathyroidism and gastro-duodenal ulcer. (*Acta Chir. Scand.*, 116, 207, 1959.)

HELLSTROMM and IVERMAK. — Primary hyperparathyroidism. (*Acta Chir. Scand.*, suppl. 294, 1962.)

HERSKOVIC and al. — Hyperparathyroidism and pancreatitis. Report of a case. (*Rev. Invest. Clin.*, 17, 101-108, 1965.)

HOAR and GORLIN. — Hyperparathyroidism and acute pancreatitis. (*New Engl. J. of Med.*, 258, 1052-1054, 1958.)

HOWARD and al. — Hyperparathyroidism. (*J. Clin. Endocr.*, 13, 947, 1953.)

HUEPER. — Metastatic calcifications in organes of dog, after injection of parathyroid extract. (*Archs Path. Lab. Med.*, 3-14, 1927.)

JAWAHEER. — Primary hyperparathyroidism, acute urinary infection and pancreatitis. (*Br. Med. J.*, JB 28, 450-451, 1963.)

JOSIMOVIC. — The parathyroid gland and gastro-duodenal ulcer. Two cases. (*Srpski Archs Celoklek*, 91, 1059-1062, 1963.)

KEATING. — Diagnosis of primary hyperparathyroidism. (*J.A.M.A.*, 178, 547, 1961.)

KIEPREL (N.H.) and al. — Hypercalcaemia crises and pancreatitis in primary hyperparathyroidism. (*J.A.M.A.*, 192, 916-918, 1965.)

KURLANDER and RASKIN. — Coexistence of pancreatitis and hyperparathyroidism. Use of the secretin test in evaluation of pancreatic function, before and after excision of a parathyroid adenoma. (*Ann. Intern. Med.*, 58, 1013, 1963.)

LACHER and GOLBERG. — Hyperparathyroidism and pancreatitis. Report of a case. (*New Engl. J. of Med.*, 261, 239-240, 1959.)

LEBACQ, VERHAGGEN and VAN DENBROUCKE. — Parathyroid function tests in cases of gastro-duodenal ulcer. (*A.G.E.B.*, 26, 257-273, 1963.)

LESS (E.). — Hyperparathyroidism complicated by pancreatitis. (*Orv. Hetil*, 105, 75-77, 1964.)

LESS (E.). — Peptic ulcer and the parathyroid glands. (*Orv. Hetil*, 106, 1356-1357, 1965.)

LIÈVRE. — L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. (*Masson*, 1932.)

LIÈVRE. — L'hyperparathyroïdie. (*P.M.*, 65, 2011, 1957.)

LIÈVRE, CHIGOT, BLOCH-MICHEL et CAMUS. — Hyperparathyroïdisme primitif. 34 cas. (*P.M.*, 71, 2233-2236, 1963.)

LUDWIG and al. — Hyperparatyroidism and pancreatitis. (*J.A.M.A.*, 180, 799-804, 1962.)

Mac Mahon. — Parathyroidism. (*J. Am. Therap. Soc.*, 34, 176-192, 1934.)

Mallet-Guy. — Les dépôts calcaires dans les pancréatites. (*Lyon Chirurgical*, 58, 5-18, 1962.)

Mallet-Guy and al. — A further case of pancreatic type hyperparathyroidism. (*Revue de Rhumato.*, 31, 210-212, 1964.)

Martin and Canseco. — Pancreatic calculosis. (*J.A.M.A.*, 135, 1055, 1947.)

Meltzer and Palmon. — Acute pancreatitis secondary to hypercalcæmia of multype myelomatosis. (*Ann. Intern. Med.*, 57, 1008-1012, 1962.)

Mirouze (J.) and al. — Secondary hyperparathyroidism (*P.M.*, 72, 2701-2704, 1964.)

Mixter, Keynes and Cope. — Further experience with pancreatitis, as a diagnosis clue to hyperparathyroidism. (*New Engl. J. of Med.*, 266, 265-272, 1962.)

Ostrow and al. — Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. (*Am. J. Med.*, 29, 769, 1960.)

Page. — A case of malignant melanoma, steatorrhea, Paget's disease and hyperparathyroidism. (*Archs of the Middlesex Hosp.*, 4, 215, 1954.)

Pearl and al. — Unusual cases of hyperparathyroidism. (*Archs Intern. Med.*, 110, 481, 1962.)

Plough and Kyle. — Pancreatic insufficiency and secondary hyperparathyroidism. (*Ann. Intern. Med.*, 47, 590-598, 1957.)

Pyrah (L.N.). — Primary hyperparathyroidism. (*Br. J. Surg.*, 53, 245-316, 1966.)

Razafinarivo. — Hyperparathyroïdisme primaire : problèmes actuels. (*Thèse*, Paris, 1964.)

Robinson and al. — *Proc. Staff. Meet., Mayo Clinic*, 26, 441-446, 1951.

Rogers. — Parathyroid adenoma and hypertrophy of the parathyroid glands. (*J.A.M.A.*, 130, 2228, 1946.)

Rogers, Keating, Morlock and Barker. — Primary hypertrophy and hyperplasia of parathyroid glands associated with duodenal ulcer : report of additional case, with special reference to metabolic, gastro-intestinal and vascular manifestations. (*Archs Intern. Med.*, 79, 307-321, 1947.)

Rubens-Duval, Villiaumey et Segresta. — Une ostéose parathyroïdienne de symptomatologie atypique avec localisations viscérales atypiques prédominantes. (*Sem. Hôp.*, 35, 824-833, 1960.)

Saint-Goar. — Gastro-intestinal symptoms as clue to diagnosis of primary hyperparathyroidism : review of 45 cases. (*Ann. Intern. Med.*, 46, 102-118, 1957.)

Sarles et Mercadier. — Les pancréatites chroniques de l'adulte. (*Expansion Scientifique Française*, Paris 1960.)

Schneider and Robnett. — Diagnosis of obscure hyperparathyroidism. (*Ann. Intern. Med.*, 46, 102, 1951.)

Shallow and Fry. — Parathyroid adenoma. (*Surgery, Saint-Louis*, 24, 1020, 1948.)

Shrifter. — Endocrine factors and peptic ulcer. (*Am. J. of Gastro-enterology*, 40, 417-424, 1963.)

SMITH (F.B.) and COOKE. — Acute fatal hyperparathyroidism. (*Lancet*, 2, 650-651, 1940.)

SMITH (K.) and FARBER. — Clinical picture of primary hyperparathyroidism as illustrated by four cases. (*Acta Endocr., Copenh.*, 9, 365, 1952.)

STONE (G.E.). — Pancreas and parathyroid : parathyroid adenoma in association with pancreatic calcification. (*J. Kansas Med. Soc.*, 63, 519-521, 1962.)

TSUMORI and al. — Juvenile hyperparathyroidism in association with peptic ulcer. (*J. Clin. Endocr.*, 13, 20, 1953.)

VERHAEGHE et DEPADT. — Adénomes parathyroïdiens, multiples ou successifs. (*Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, tome 92, n°s 27-28, 1966.)

VOEGTLIN, HESSEL et MUNSCH. — Adénome parathyroïdien et pancréatite chronique calcifiante. (*Strasbourg Médical*, 14, 723-731, 1963.)

WARTER. — La lithiase pancréatique. (*E.M.C., vol. Foie*, 7109, A 10, 1964.)

WARTER. — Lithiase pancréatique et hyperparathyroïdisme. (*P.M.*, 24, 1965.)

TABLE DES MATIÈRES

I. — Historique - Introduction

Historique et introduction 13

II. — Observation inédite

III. — Confrontation avec 11 observations publiées

Développement 43

IV. — Incidences et caractères des ulcères et des pancréatites au cours de l'hyperparathyroïdie

— *De l'incidence de l'ulcère de celle des pancréatites dans l'hyperparathyroïdie. Caractères particuliers* 63

V. — Des lithiases du pancréas

Des lithiases du pancréas 77

VI. — Regard sur les données opératoires

Les problèmes chirurgicaux 89

VII. — Conclusions

VIII. — Bibliographie

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIVe